

Kissan akuutin postoperatiivisen kivun arviointi ja hoito - kirjallisuuskatsaus

Iina Pakarinen
Lisensiaatintutkielma
Farmakologian ja toksikologian oppiaine
Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto
Eläinlääketieteellinen tiedekunta
Helsingin yliopisto
2021

Tiedekunta - Fakultet – Faculty Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Osasto - Avdelning – Department Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto	
Tekijä - Författare – Author Iina Pakarinen			
Työn nimi - Arbetets titel – Title Kissan akuutin postoperatiivisen kivun arviointi ja hoito - kirjallisuuskatsaus			
Oppiaine - Läroämne – Subject Farmakologian ja toksikologian oppiaine			
Työn laji - Arbetets art – Level Lisensiaatin tutkielma		Aika - Datum – Month and year Huhtikuu 2021	Sivumäärä - Sidoantal – Number of pages 54
<p>Tiivistelmä - Referat – Abstract</p> <p>Eläimen kivun arviointi ja hoito on keskeinen osa eläinlääkärin työtä. Kissan kivun merkit ovat hienovaraisia, ja voivat jäädä helposti huomaamatta. Osittain tästä syystä kissan kipu jää usein alihoitetuksi. Akuutin postoperatiivisen kivun riittävä hoito parantaa kissan elämänlaatua ja ehkäisee patologisten kiputilojen syntymistä. Ylimoitettu kipulääkitys toisaalta lisää lääkehoidon haittavaikutuksia ja riskejä.</p> <p>Kissan kipulääkityksen tarpeen arviointia helpottamaan on kehitetty erilaisia kivunarviointityökaluja. Niiden avulla pisteytetään kissan käyttäytymistä, eleitä tai ilmeitä, ja mitä enemmän pisteitä kissa saa, sitä kovemmasta kivusta sen voidaan olettaa kärsivän. Mikäli työkalussa määritetty lisäkipulääkityksen pisteraja ylittyy, kissalle tulee antaa kipulääkettä. Kivunarviointi tulee toistaa myös lisäkipulääkityksen annon jälkeen, jotta voidaan varmistua lääkkeen vaikuttaneen kissan kipuun. Kaikki lääkeaineet eivät vaikuta tehokkaasti kipuun kaikilla yksilöillä. Kivunarvioinnissa on huomioitava, että jotkut lääkeaineet ja kissan pelokkuus voivat virheellisesti nostaa kipupisteitä.</p> <p>Kissan akuutin kivun arviointiin on validoitu tällä hetkellä kolme kivunarviointityökalua: UNESP-Botucatu Multidimensional Composite Pain Scale, Glasgow Composite Measure Pain Scale -Feline ja Feline Grimace Scale. Tässä kirjallisuuskatsauksessa perehdytään siihen, kuinka kissa ilmaisee kipua ja kuinka sen akuuttia kipua arvioidaan kivunarviointityökalujen avulla.</p> <p>Työssä käsitellään myös kissan akuutin postoperatiivisen kivun lääkkeellistä hoitoa. Postoperatiiviseen kipuun voidaan vaikuttaa jo pre- tai perioperatiivisesti annetuilla lääkkeillä. Kivunhoidossa tulisi huomioida multimodaalisuus eli eri tavoin vaikuttavien lääkeaineiden yhdistäminen mahdollisimman turvallisen ja tehokkaan analgesian aikaansaamiseksi. Multimodaalisessa kivunhoidossa kipuradan eri kohtiin vaikutetaan eri tavoin, ja hoitoon voidaan yhdistää myös lääkkeettömiä hoitoja kuten akupunktiota. Puudutteet ovat myös tärkeä osa multimodaalista kivunhoitoa.</p> <p>Työssä esitellään kissalle kirjoitushetkellä Suomessa rekisteröidyt tulehduskipulääkkeet: meloksikaami, robenakoksibi ja karprofeeni. Lisäksi käsitellään tavallisimmin kissan akuutin kivun hoidossa käytettyjä opioideja: metadonia, buprenorfiinia, fentanylä ja tramadolia. Muita kipulääkkeitä, kuten gabapentiinia ja ketamiinia esitellään myös hieman.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords kissa, akuutti, postoperatiivinen, kipu, kivunarviointi, kipukäytös, kivunhoito			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited HELDA – Helsingin yliopiston digitaalinen arkisto			
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) – Instruktör och ledare – Director and Supervisor(s) Marja Raekallio, Kati Salla			

SISÄLLYS

LYHENTEET

1 JOHDANTO	1
2 MITÄ KIPU ON?	3
2.1 Kipuaistimuksen syntyminen	4
2.2 Kivun luokittelu	4
3 KIVUNARVIOINTITYÖKALUT	7
3.1 Kuinka kissa ilmentää kipua?	7
3.2 UNESP-Botucatu Multidimensional Composite Pain Scale	12
3.3 Glasgow Composite Measure Pain Scale -Feline	13
3.4 Feline Grimace Scale	14
3.5 Kivunarviointityökalujen vertailu	15
3.6 Ongelmat kivunarviointityökalujen käytössä	16
4 KIVUN HOITO	19
4.1 Miksi akuutin kivun tehokas hoito on tärkeää?	19
4.2 Multimodaalinen analgesia	20
5 TULEHDUSKIPULÄÄKKEET	22
5.1 Meloksikaami	23
5.2 Robenakoksibi	24
5.3 Karprofeeni	26
6 OPIOIDIT	27
6.1 Metadoni	28
6.2 Buprenorfiini	30
6.3 Fentanyl	31
6.4 Tramadoli	33
7 MUUT KIPULÄÄKKEET	35
8 POHDINTA	38
LÄHDELUETTELO	42

LYHENTEET

ALAT = alaniiniaminotransferaasi

ASAT = aspartaattiaminotransferaasi

CMPS-F = Composite Measure Pain Scale -Feline

COX = syklo-oksigenaasi

FGS = Feline Grimace Scale

IASP = International Association for the Study of Pain

IM = intra muscular, lihaksensisäisesti

IV = intra venous, suonensisäisesti

MCPS = Multidimensional Composite Pain Scale

NMDA = N-metyyli-D-aspartaatti

NRS = Numerical Rating Scale

ORL1 = Opioid like receptor

PO = per os, suun kautta

rCMPS-F = revised Composite Measure Pain Scale -Feline

SC = sub cutaneous, ihonalaisesti

UNESP = Universidade Estadual Paulista, São Paulon osavaltion yliopisto

VAS = Visual Analogue Scale

1 JOHDANTO

Suurin osa kissoista leikataan elämänsä aikana ainakin kerran. Yhdysvalloissa vuonna 2007 tehdyn kartoituksen mukaan 82 % yhdysvaltalaisista lemmikkikissoista oli steriloitu tai kastroidu (Trevejo ym. 2011). Leikkauksen jälkeisen akuutin kivun havaitseminen ja hoidon aloitus on eläinlääkärin vastuulla. Eläinlääkärin on hyvä myös opastaa omistajia tarkkailemaan kissan kivun merkkejä kotona (katsauksessa Steagall ja Monteiro 2019). Kissan kivun merkit ovat hienovaraisia, ja ensisijaisesti se pyrkii peittämään kokemansa kivun (katsauksessa Steagall 2020).

Viime vuosina on saatu paljon tutkittua tietoa siitä, kuinka kissa ilmaisee akuuttia kipua, ja kuinka sitä voidaan arvioida (katsauksessa Steagall ja Monteiro 2019). Kissan akuutin postoperatiivisen kivun arviointiin on tällä hetkellä validoitu kolme kivunarviointityökalua, jotka auttavat eläinlääkärinä tai eläintenhoitajaa arvioimaan kissan kipua objektiivisesti ja suunnitelmallisesti (Brondani ym. 2013, Calvo ym. 2014, Evangelista ym. 2019).

Kivunhoidon suunnittelu, toteutus ja kivunarviointi ovat kokonaisuus, joita ei voi erottaa toisistaan. Kivunhoito tulisi suunnitella multimodaaliseksi siten, että vaikutetaan kipuradan eri kohtiin ja kipulääkkeet täydentävät toisiaan. Hyvästä suunnitelmasta huolimatta kipua tulee arvioida säännöllisesti ja antaa tarvittaessa lisäkipulääkitystä suunnitelman mukaisesti. Lisäkipulääkityksen antamisen jälkeen kipua täytyy arvioida uudelleen ja tarvittaessa palata täydentämään kivunhoidon suunnitelmaa, mikäli se vaatii korjausta tai täydennystä (katsauksessa Epstein ym. 2015, katsauksessa Grupp ym. 2020).

Kissan kipulääkitystä suunniteltaessa ja toteuttaessa tulee huomioida kissan muista nisäkkäistä poikkeava lääkeainemetabolia. Kissan maksan glukuronidaatiokyvyn tiedetään olevan puutteellinen muihin eläinlajeihin verrattuna, mikä hidastaa etenkin monien tulehduskipulääkkeiden eliminaatiota kissan elimistöstä (katsauksessa Lascelles ym. 2007). Esimerkiksi parasetamolia ei suositella kissalle annettavaksi ollenkaan (katsauksessa Lascelles ym. 2007, Plumb 2021a). Toisaalta joidenkin tulehduskipulääkkeiden kohdalla eliminaatioaika on samansuuntainen kuin koiralla. Tämän on epäilty selittyvän vaihtoehtoisilla metaboliareiteillä (katsauksessa Lascelles ym. 2007). Tulehduskipulääkkeitä vanhemmille kissoille määrätessä tulee huomioida, että ne voivat aiheuttaa munuaisiin kohdistuvia haittavaikutuksia etenkin kroonista munuaisten vajaatoimintaa jo sairastavilla

kissoilla (katsauksessa Monteiro ym. 2019). Krooninen munuaisten vajaatoiminta on yleinen sairaus vanhemmilla kissoilla; Marinon ym. (2014) aineistossa yli 10-vuotiaista kissoista 40 % ja yli 15-vuotiaista kissoista jopa 80 % sairasti sitä. Opioidien käyttöön osana kissan kipulääkitystä on sen sijaan liitetty turhiakin pelkoja. Niiden on pelätty aiheuttavan kissoille eksitaatiota, mutta väärää uskomuksia aiheuttaneet tutkimukset tehtiin jo 1940-luvulla ja satakertaisilla morfiiniannoksilla nykyisiin kliinisiin annoksiin verrattuna (katsauksessa Bortolami ja Love 2015).

Tämän lissensiaatintutkielman tavoitteena on perehtyä siihen, kuinka kissa ilmaisee akuuttia kipua, esitellä kissan akuutin kivun arviointiin validoidut kivunarviointityökalut ja esitellä kissalle rekisteröidyt tai yleisesti postoperatiivisen kivunhoidossa käytetyt lääkeaineet, pois lukien esimerkiksi puudutteet.

2 MITÄ KIPU ON?

Kipu voi olla paitsi useiden sairauksien ja vammojen oire, myös sairaus itsessään (Hamunen ym. 2018). Kivulla on myös tärkeä suojaava merkitys. Ihmisillä tunnetaan geenimutaatio, joka aiheuttaa kiputunnon puuttumisen, ja mutaatiosta kärsivillä yksilöillä on suuri riski vammautumiseen ja ennenaikaiseen kuolemaan (katsauksessa Woolf 2010).

Kansainvälinen kivuntutkimusseura International Association for the Study of Pain (IASP) päivitti vuonna 2020 määritelmänsä siitä, mitä kipu on. Vuonna 1979 kivun määritettiin olevan ”epämiellyttävä aistimus ja emotionaalinen kokemus, johon liittyy kudosaivurio tai sen uhka, tai jota kuvataan samoilla kudosaivurion käsitteillä”. Määritelmää kritisoitiin esimerkiksi siitä, että se sulkee pois verbaaliseen kommunikaatioon kykenemättömät ihmiset ja eläimet. Uuden määritelmän mukaan kipu on ”epämiellyttävä aistimus ja emotionaalinen kokemus, johon liittyy kudosaivurio tai sen uhka tai se muistuttaa sellaista”. Lisäksi uuden määritelmän yhteydessä huomautetaan, että verbaalinen kuvailu on vain yksi tapa ilmentää kipua, ja siihen kykenemättömyys ei tarkoita, etteikö ihminen tai eläin voisi tuntea kipua (katsauksessa Raja ym. 2020).

Zimmerman (1986) muokkasi IASP:n vuoden 1979 määritelmästä eläimen kipua kuvastavan version. Sen mukaan ”Kipu eläimillä on epämiellyttävä aistimus, johon liittyy kudosaivurio tai sen uhka, ja joka saa aikaan suojaavia motorisen ja autonomisen hermoston reaktioita. Sen seurauksena syntyy opittua välttämiskäyttäytymistä, ja se voi muokata lajityypillistä käyttäytymistä, mukaan lukien sosiaalista käyttäytymistä” (Zimmerman 1986).

Vastuu eläimen kivun tunnistamisesta ja sen voimakkuuden arvioimisesta on eläinlääkärillä ja eläimen omistajalla, koska eläimet eivät voi itse kertoa kokemastaan kivusta. Kivun tunnistaminen ja hoito ovat keskeinen osa eläinlääkärin työtä. Eläinlääkärin perehtyminen kivunhoitoon paitsi edistää eläimen elämän laatua ja toipumista leikkauksista ja sairauksista, myös edistää eläinlääkärin ja omistajan, sekä omistajan ja eläimen keskinäisiä suhteita (katsauksessa Epstein ym. 2015)

2.1 Kipuaistimuksen syntyminen

Kudosvaurio aiheuttaa hermostossa sarjan tapahtumia, jota kutsutaan kipuradaksi, ja jonka viimeinen vaihe on kivun tietoinen kokeminen. Näistä vaiheista ensimmäistä kutsutaan transduktioksi (Kalso ja Kontinen 2018a). Transduktiossa kipua välittävien hermojen päätteissä eli nosiseptoreissa olevat ionikanavareseptorit aktivoituvat kudosta ärsyttävän stimulaation seurauksena. Ionikanavareseptorit ovat erikoistuneet aistimaan erilaisia ärsykeitä, kuten kuumuutta, kylmyyttä sekä mekaanisia ja kemiallisia ärsykeitä (Hagelberg ja Pertovaara 2012, Kalso ja Kontinen 2018a). Ionikanavareseptoreiden aktivoituminen aikaansaa aktiopotentiaalin syntyminen kipusignaalia kuljettavassa hermossa (Hagelberg ja Pertovaara 2012). Nosiseptio tarkoittaa ääreishermoston reagointia ärsykkeeseen. Nosiseptioon ei välttämättä liity tietoista kokemusta kivusta, vaan se voi ilmetä esimerkiksi vetäytymisrefleksinä (käden vetäiseminen pois esimerkiksi kuumalta liedeltä ennen tietoista kokemusta kivusta) tai pelkkänä verenpaineen nousuna (IASP 2019).

Seuraavaa kipuradan vaihetta kutsutaan transmissioksi (Kalso ja Kontinen 2018a). Transmissiossa kipuviesti välittyy ääreishermostosta selkäytimen takasarveen (Hagelberg ja Pertovaara 2012, Kalso ja Kontinen 2018a). Selkäydintasolla kipuviestiä vahvistetaan, vaimennetaan ja muokataan. Tätä vaihetta kutsutaan modulaatioksi (Kalso ja Kontinen 2018). Useiden keskushermostoon vaikuttavien kipulääkkeiden vaikutus perustuu modulaatiovaiheen kipua vaimentavien signaalien vahvistamiseen (Hagelberg ja Pertovaara 2012).

Kun kipuviesti saapuu selkäydintä pitkin aivokuorelle, tapahtuu kivun kokeminen eli perseptio, joka on kipuradan viimeinen vaihe (Kalso ja Kontinen 2018a). Analgesialla tarkoitetaan kivun kokemisen puuttumista eli kivuttomuutta kivuliaasta ärsykkeestä huolimatta (IASP 2019).

2.2 Kivun luokittelu

Kipua voidaan luokitella sen keston mukaan akuutiksi tai krooniseksi. Akuutti kipu tarkoittaa kipua, joka ilmenee vamman aikaansaaman kudoksen tulehdusreaktion tai vamman paranemisen aikana. Krooniseksi kivuksi taas voidaan luokitella kaikki kipu, joka ilmenee kohtuullisen paranemisajan jälkeen (katsauksessa Epstein ym. 2015). Yleensä rajana pidetään noin kahta tai kolmea kuukautta (Kalso 2018a). Akuuttia kipua voi aiheuttaa esimerkiksi vamma, sairaus tai leikkaus (katsauksessa Epstein ym. 2015). Akuutin kivun merkitys on

suojaava, ja se opettaa jatkossa välttämään kipua tuottavaa asiaa. Krooniselle kivulle tutkimuksissa ei sen sijaan ole löydetty mitään positiivista fysiologista merkitystä (Kalso 2018a).

Kivun hoidon ei tulisi perustua pelkästään mielivaltaiseen jakoon siitä onko kipu kestoaltaan akuuttia vai kroonista, vaan siihen millainen on kivun syntymekanismi (katsauksessa Epstein ym. 2015). Syntymekanismien mukaan kipu voidaan karkeasti jaotella nosiseptiiviseksi, inflammatoriseksi tai patologiseksi (katsauksessa Woolf 2010).

Nosiseptiivinen kipu tarkoittaa kipua, joka syntyy kosketettaessa esimerkiksi kuumaa liettä, tai terävän esineen aiheuttaessa haavan iholle, eli esiintyäkseen se vaatii kivuliaan ääreishermon stimulaation (katsauksessa Woolf 2010). Stimulaation seurauksena kipua välittävät ääreishermit aktivoituvat ja välittävät kipuviestin kipurataa pitkin aivoille (Hagelberg ja Pertovaara 2012). Nosiseptiivinen kipu on fysiologinen suojelumekanismi, ja se ei yleensä ole kliininen ongelma. Nosiseptiivista kipua tosin syntyy myös esimerkiksi leikkauksissa, ja muissa lääketieteellisissä toimenpiteissä, ja silloin sen tunteminen on syytä estää puudutteilla, anesteeteilla tai opioideilla (katsauksessa Woolf 2010).

Inflammatorinen kipu syntyy immuunijärjestelmän aktivoituessa kudosaaurion tai tulehduksen seurauksena. Hermoston herkkyys tuntea kipua nousee, jolloin normaalisti kivuton ärsyke, esimerkiksi tulehtuneen nivelen kevyt liikuttelu tai leikkaushaavan kevyt painaminen aiheuttaa kipua. Inflammatorisen kivun esiintyminen ei siis enää vaadi kivuliasta stimulusta esiintyäkseen, mutta toisin kuin patologisella kivulla, sillä on kuitenkin selkeä aiheuttaja. Inflammatorinen kipu edesauttaa pitämään vaurioitunutta tai leikattua kohtaa levossa eli luonteeltaan se on suojelevaa, kuten nosiseptiivinenkin kipu (katsauksessa Woolf 2010).

Patologinen kipu ei ole luonteeltaan suojelevaa, vaan se on seurausta hermoston epänormaalista toiminnasta (katsauksessa Woolf 2010). Patologinen kipu voi syntyä ääreis- tai keskushermoston vamman ja vammaa seuranneen kivulle herkistymisen seurauksena, jolloin sitä kutsutaan neuropaattiseksi kivuksi (Hagelberg ja Pertovaara 2012). Patologinen kipu voi kuitenkin syntyä myös ilman vammaa tai tulehdusta. Ihmisillä ilman vammaa tai tulehdusta ilmeneviä patologisia kiputiloja ovat esimerkiksi fibromyalgia ja virtsarakon kipuoireyhtymä (katsauksessa Woolf 2010).

Jos kivun syntymistä vertaisi palohälytyksen laukeamiseen nosiseptiivinen kipu olisi kuin hälytys, joka laukeaa voimakkaasta kuumuudesta, kun taas inflammatorinen kipu olisi

hälytys, joka laukeaa pelkästään lämpimästä ilmasta. Patologinen kipu taas olisi väärä hälytys, jonka laukaisisi vika hälyttimen toiminnassa (katsauksessa Woolf 2010). On huomioitava, että sairaus tai vamma voi aiheuttaa kipua erilaisilla mekanismeilla yhtä aikaa (Hagelberg ja Pertovaara 2012). Akuutti leikkaukseen liittyvä kipu on sekä nosiseptiivista että inflammatorista, mutta sen seurauksena voi syntyä myös patologinen kiputila (katsauksessa Epstein ym. 2015).

Ihminen voi kivun keston ja syntymekanismien lisäksi kuvailla ja luokitella kipua ja sen intensiteettiä useilla erilaisilla sanoilla, kuten ”aaltoileva”, ”polttava” ja ”sietämätön”. Näitä erilaisia kipua kuvaavia sanoja on luokiteltu kolmen pääluokan eli komponentin alle, jotka ovat sensoris-diskriminatiivinen, affektiivis-motivatiivinen eli emotionaalinen ja kognitiivis-evaluatiivinen eli arvioiva komponentti (Melzack 1975, Hagelberg ja Pertovaara 2012, Vainio 2018, katsauksessa Steagall ja Monteiro 2019). Sensoris-diskriminatiivisen komponentin sanoilla voidaan kuvailla kipua aistimuksena, sen sijaintia, intensiteettiä ja kestoa. Affektiivis-motivatiivinen komponentti kuvaa kivun emotionaalista puolta, ja sen aiheuttamaa tuskaa ja kärsimystä (Hagelberg ja Pertovaara 2012, katsauksessa Steagall ja Monteiro 2019). Ihmisillä emotionaalinen komponentti on tärkeä osa kivun kokemusta, joten voitaneen olettaa, että näin on myös kissoilla (katsauksessa Steagall ja Monteiro 2019). Kognitiivis-evaluatiivinen komponentti kuvaa kivun kokemusta suhteessa ihmisen tai eläimen aiempiin kokemuksiin ja tietoihin, eli esimerkiksi onko tässä hetkessä koettu kipu voimakkaampaa tai lievempää kuin aiemmin elämässä koettu kipu. Kognitiivis-evaluatiivisen komponentin arvioiminen kissoilla on erittäin vaikeaa tai mahdotonta, mutta sensoris-diskriminatiivisen ja affektiivis-motivatiivisen komponentin arviointi on tärkeää niin kissojen kuin ihmisten kivun arvioinnissa (Melzack 1975, katsauksessa Steagall ja Monteiro 2019). Kissoilla kivun komponenttien esiintymistä arvioidaan yleistutkimuksella, kivunarviointityökaluja käyttämällä ja potilasta havainnoimalla (katsauksessa Steagall ja Monteiro 2019).

Tässä esiteltyjen tapojen lisäksi kipua voidaan luokitella useilla muillakin tavoilla. Kipu voidaan luokitella elinjärjestelmien mukaan esimerkiksi ruuansulatuselimistön tai tuki- ja liikuntaelimistön kivuksi tai aiheuttajan mukaan esimerkiksi synnytys- tai leikkauskivuksi. Luokittelua voidaan lisäksi huomattavasti tarkentaa yllä esiteltyistä tavoista (Hamunen ym. 2018). Eri lähteissä luokittelutavat myös eroavat toisistaan. Yllä on esitelty tärkeimmät käsitteet tämän lisensiaatintutkielman kannalta.

3 KIVUNARVIOINTITYÖKALUT

Kivunarvioinnin tulisi olla osa yleistutkimusta, kuten ovat lämmönmittaus, tai hengityksen tai sydämen kuuntelukin (katsauksessa Steagall ja Monteiro 2019). Kivunarviointi eläimillä on muuttunut viime vuosina tieteellisemmäksi, ja erilaisia kivunarviointityökaluja on validoitu paitsi kissoille myös koirille, ja sekä kroonisen että akuutin kivun tunnistamiseen.

Kivunarviointityökalujen käyttö osana kivunarviointia vähentää sen subjektiivisuutta ja parantaa kivunhallintaa (katsauksessa Epstein ym. 2015). Jos leikkauksen jälkeisen lisäkipulääkityksen antaminen perustuu vain subjektiivisen kivunarvioinnin varaan jääviin ohjeistuksiin, kuten ”annetaan tarvittaessa” tai ”annetaan kovaan kipuun”, lisäkipulääkitys jää usein antamatta (katsauksessa Simon ym. 2017).

Tämänhetkisten tutkimustulosten mukaan käyttäytymisen muutokset ovat fysiologisia muutoksia tärkeämpiä indikaattoreita eläimen kokemasta kivusta, ja käytössä olevat kivunarviointityökalut perustuvatkin lähinnä käytöksen muutoksen arviointiin. Epäiltäessä eläimen kärsivän kivusta, tulisi kiinnittää huomiota siihen, onko eläimen normaali käyttäytyminen säilynyt ennallaan, onko jotain osia normaalista käyttäytymisestä hävinnyt, tai onko eläimelle tullut uusia käyttäytymismalleja (katsauksessa Epstein ym. 2015).

Kivunarviointityökalua valittaessa tulee huomioida, että koirille tarkoitetut työkalut eivät käy kissoille tai toisinpäin, ja että kroonisen kivun arviointityökaluja ei voi käyttää akuutin kivun arviointiin tai toisinpäin (katsauksessa Epstein ym. 2015). Kissan akuutin kivun arviointiin on validoitu tällä hetkellä kolme arviointityökalua; UNESP-Botucatu Multidimensional Composite Pain Scale (Brondani ym. 2013), Glasgow Composite Measure Pain Scale -Feline (Calvo ym. 2014) ja uusimpana Feline Grimace Scale (Evangelista ym. 2019). Useita muitakin arviointityökaluja kissan akuutin kivun arviointiin on kehitetty, mutta nämä eivät ole vielä käyneet hyväksytysti läpi validointiprosessia, joten niiden käyttöä kliinisessä työssä tulisi harkita (katsauksessa Steagall ja Monteiro 2019).

3.1 Kuinka kissa ilmentää kipua?

Kissa on yksinäinen metsästäjä, jolla ei ole niin suurta sosiaalisen kommunikaation repertuaaria lajin sisäisessä tai lajien välisessä viestinnässä kuin esimerkiksi koiralla. Se ei ole

myöskään domestikoitunut elämään ihmisen kanssa koiraa vastaavalla tavalla. On siis syytä huomioda, että pääasiassa kissa pyrkii piilottamaan ihmiseltä kokemansa kivun (katsauksessa Steagall 2020).

Fysiologiset muutokset ilmentävät kissoilla huonosti kipua. Stressi ja pelkkä sairaala- tai klinikkaolosuhteissa oleminen nostaa merkittävästi sen verenpainetta, sydämen syketiheyttä ja hengitystiheyttä (Quimby ym. 2017). Anestesia yksinään ilman kivuliasta toimenpidettä, nostaa plasman katekoliamiinipitoisuuksia kissoilla (Cambridge ym. 2000). Plasman kortisoli- ja beetaendorfiinipitoisuuksissa ei ole havaittu merkitseviä eroja kivuliailla ja kivuttomilla kissoilla (katsauksessa Steagall ja Monteiro 2019). Fysiologisista muuttujista ainoastaan verenpaineen nousun preoperatiiviseen tasoon verrattuna on todettu liittyvän leikkauksen jälkeiseen kipuun (katsauksessa Steagall ja Monteiro 2019). Verenpaineen mittausta lukuun ottamatta kissan kivun havainnointi perustuukin kissan käyttäytymisen, kuten asentojen ja eleiden tarkkailuun (katsauksessa Steagall ja Monteiro 2019).

Waran ym. (2007) totesivat ovariohysterektomian jälkeiseen kipuun liittyvän kaksi hieman toisistaan eroavaa asentoa; jännittyneen, piilottelevan asennon, jossa kissa makaa sternaalisesti jännittäen vatsaansa, ja ”kyttyrä”-asennon, jossa kissa makaa sternaalisesti jännittyneenä, paino etujalkojen päällä. Kääntyminen kohti leikkausaluetta tai lisääntynyt huomion kiinnittäminen leikkausalueeseen liittyivät myös selkeästi kipuun, mutta tutkimuksessa epäiltiin niiden olevan liian hankalia eleitä tarkkailijan havaittavaksi, ellei kissa tee niitä usein. Kerällä nukkuminen taas yhdistettiin kissan kivuttomuuteen (Waran ym. 2007).

Holden ym. (2014) analysoivat kivuliaiden kissojen kasvoista otettuja kuvia ja havaitsivat, että kivuliaat kissat jännittävät viiksityynyjen seutua, sekä painavat korviaan alaspäin niin, että korvankärkien etäisyys toisistaan kasvaa. Lisäksi silmiä ympäröivien lihasten havaittiin jännittyvän kivuliailla kissoilla (Holden ym. 2014). Korvien alas painamista, ja viiksityynyjen seudun jännitystä havainnollistamaan Holden ym. (2014) tekivät myös piirroksia, joita käytetään Glasgow Composite Measure Pain Scale -Feline -kivunarviointityökalun päivitettyssä versiossa (Glasgow rCMPSf) osana kivunarviointia. Silmiä ympäröivien lihasten jännittymistä ei kuvattu piirroksissa, koska epäiltiin että kissalle annetut opioidit tai rauhoittavat lääkkeet voivat vaikuttaa sen silmien asentoon ja vaikeuttaa kivunarviointia (Holden ym. 2014).

Finka ym. (2019) kuitenkin totesivat, että Holdenin ym. (2014) käyttämä kasvojen maamerkkien (esimerkiksi korvankärkien) lineaarisen etäisyyden mittaaminen voi olla kivunarvioinnissa ongelmallista. Arvio on aina subjektiivinen, kun tarkkoja vertailuarvoja ei ole omassa. Kolmiulotteisista kasvoista mittasuhteiden hahmottaminen voi olla myös haastavaa pelkkien kaksiulotteisten karikatyyrimäisten kuvien avulla (Finka ym. 2019).

Finka ym. (2019) tutkivat kivuliaiden kissojen ilmeitä geo- ja morfometriikkaan perustuvilla mittauksilla. He havaitsivat samankaltaisia muutoksia kivuliaan kissan ilmeissä kuin Holden ym. (2014), esimerkiksi kivuliaan kissan korvien suuntautuminen lateraalisesti ja ventraalisesti. Finka ym. (2019) löysivät myös uusia ja tarkempia muutoksia ilmeissä esimerkiksi poskien, suun ja silmien pienentynyt keskinäinen etäisyys ja samanaikaisesti lisääntynyt etäisyys silmien ja kirsun välillä. Kipuilmaita on tutkittu useilla eri nisäkkäillä, ja monilla eläimillä ne ovat hyvin samankaltaisia (katsauksessa Cohen ja Beths 2020). Myös Evangelista ym. (2019) havaitsivat Finkan ym. (2019) kanssa johdonmukaisia muutoksia kipuilmelmissä, ja näiden pohjalta kehitettiin Feline Grimace Scale.

Merola ja Mills (2016) käyttivät Delfoi-menetelmää kartoittaakseen kissalääketieteen asiantuntijoiden mielipiteitä siitä, kuinka kissat ilmaisevat kipua. Asiantuntijoita pyydettiin arvioimaan ovatko tutkimukseen valitut 91 kissan eletä, asentoa tai oiretta merkkejä kivusta. Asiantuntijoiden välille syntyi 25 eleen suhteen (taulukko 1) konsensus siitä, että ilmetessään ne indikoivat kipua, mutta niiden puuttuminen ei tarkoita sitä, etteikö kissa voisi kokea kipua (Merola ja Mills 2016). Tuloksia ei ole vahvistettu, joten niihin tulee suhtautua varauksella, mutta useat Merolan ja Millsin (2016) kartoittamista eleistä ja oireista ovat sellaisia, joita on yleisesti pidetty kissan akuutin kivun merkkeinä. Kliinisen kokemuksen perusteella on voitu todeta, että voimakkaasta kivusta kärsivät kissat ovat yleensä apaattisia, liikkumattomia ja hiljaisia, ja näyttävät nukkuvan (katsauksessa Steagall ja Monteiro 2019).

Taulukko 1. Kissan kipuun viittaavat eleet tai oireet (Merola ja Mills 2016)

Ele / oire	Esiintyminen lievässä kivussa	Esiintyminen voimakkaassa kivussa	Huomioita
Ontuminen	Yleinen	Yleinen	
Vaikeus hypätä	Yleinen	Yleinen	
Epänormaali askellus	Yleinen	Yleinen	Myös muut syyt kuin kipu voivat aiheuttaa, esim. neurologiset ongelmat
Haluttomuus liikkua	Yleinen	Yleinen	
Reagointi palpatioon	Yleinen	Yleinen	
Vetäytyminen / piiloutuminen	Yleinen	Yleinen	
Peseytymättömyys	Yleinen	Yleinen	
Vähentynyt leikkiminen	Yleinen	Yleinen	
Ruokahalun heikkeneminen	Yleinen	Yleinen	
Yleinen aktiivisuuden väheneminen	Yleinen	Yleinen	
Puskee vähemmän ihmisiä	Yleinen	Yleinen	
Mieliala *	Yleinen	Yleinen	
Luonne **	Yleinen	Yleinen	
Köyristynyt asento	Yleinen	Yleinen	
Painon vaihtelu	Yleinen	Yleinen	
Tietyn kehon alueen nuoleminen	Yleinen	Yleinen	
Pään laskeutunut asento	Yleinen	Yleinen	
Blefarospasmi	Yleinen	Yleinen	Voi olla myös minkä vain kroonisen silmäsairauden aiheuttamana.

Muutokset syömiskäyttäytymisessä	Harvinainen	Yleinen	Vaatii tietoa aiemmasta syömiskäyttäytymisestä. Ei luotettava ilmaisemaan spesifisti kipua.
Kirkkaiden alueiden välttäminen	Harvinainen	Yleinen	Mikä vain silmäsairaus voi myös aiheuttaa.
Muriseminen	Harvinainen	Yleinen	Tärkeämpi, jos esiintyy uutena käytöksenä. Liittyy mielialaan.
Vaikerrus / parahdus	Harvinainen	Yleinen	Ei luotettava ilmaisemaan kipua
Silmien kiinnipito	Harvinainen	Yleinen	Myös muita mahdollisia aiheuttajia kuin kipu
Pinnistely virtsatessa			Todettiin olevan kivun oire, mutta ei saavutettu konsensusta siitä, millaiseen kipuun liittyy.
”Tail flitching”, hännän kiivas heilutus			Todettiin olevan kivun oire, mutta ei saavutettu konsensusta siitä, millaiseen kipuun liittyy.

* Jaksottaiset, ohimenevät muutokset mielialassa, esimerkiksi ajoittainen ärtyisyys kivun seurauksena

** Kissan yleinen luonne. Kissa on esimerkiksi koko ajan ärtynyt tai hermostunut. Muutokset luonteessa viittaavat siihen, että kipu on jatkuvaa, tai sen helpottuminen on vain väliaikaista. Uudet käyttäytymismallit ovat adaptaatiota jatkuvaan kipuun.

Watanabe ym. (2019 ja 2020b) tutkivat kissan hampaiden poistoleikkausten postoperatiiviseen kipuun liittyviä käytösmuutoksia ja fysiologisia muutoksia. Kissat, joilla oli vakava hammassairaus ja joiden hoito vaati useiden hampaiden poistoja, söivät postoperatiivisesti selvästi vähemmän sekä kosteaa että kuivaa ruokaa kuin kissat, joilla on hoidettu vain lievää hammassairautta. Syöminen on myös selvästi hitaampaa, ja onkin ehdotettu, että syömisnopeuden mittaamista voisi käyttää yhtenä hammaskivun arvioinnin keinona (Watanabe ym. 2019). Useiden hampaiden poistojen jälkeen kissat pesivät tassulla

naamaansa vähemmän ja niillä on lisääntynyttä pään ravistelua syömisen jälkeen. Vaikeaa hammassairautta sairastavat kissat myös leikkivät vähemmän, ja ovat kokonaisuudessaan vähemmän aktiivisia kuin lievää hammassairautta sairastavat kissat. (Watanabe ym 2020b) Tiettyjen inflammatoristen sytokiinien määrän havaittiin myös nousevan samassa suhteessa kipupisteiden kanssa, mutta näiden yhteys vaatii enemmän tutkimuksia (Watanabe ym. 2019).

3.2 UNESP-Botucatu Multidimensional Composite Pain Scale

São Paulon osavaltion yliopistossa (UNESP) kehitetty, alun perin brasilianportugalinkielinen UNESP-Botucatu Multidimensional Composite Pain Scale (MCPS) -arviointityökalu on validoitu englannin, espanjan, ranskan ja italian kielille (katsauksessa Steagall ja Monteiro 2019). Englanninkielisen version on todettu olevan validi, luotettava ja herkkä kissan ovariohysterektomian jälkeisen kivun tunnistamiseen, kun kipua arvioi eläinanesesiologi tai eläinten anestesiahoitaja. Englanninkielisen version validointiprosessissa määriteltiin myös pistemäärä, jonka ylittyessä lisäkipulääkitys on tarpeen. UNESP-Botucatu MCPS on jaettu kolmeen alaluokkaan, jotka ovat kivun ilmaisu, psykomotoriset muutokset ja fysiologiset muutokset (Brondani ym. 2013).

Kivunarviointi aloitetaan tarkkailemalla kissaa häkissä avaamatta häkin ovea. Katselemalla arvioidaan, nukkuuko kissa vai onko se hereillä, ja onko se kiinnostunut ympäristöstään sekä äänteleekö se. Arviointityökalun ensimmäisessä kohdassa on listattu erilaisia kissan ilmeeseen, asentoon, ja käyttäytymiseen liittyviä asioita kuten ”kissa makaa hiljaa ja liikkumatta, mutta heiluttaa häntäänsä” tai ”kissan silmät ovat puoliksi kiinni”, joiden esiintyessä kipupisteet nousevat (Brondani ym. 2013)

Seuraavaksi häkin ovi avataan. Kissaa silitetään tai sitä leikitetään ja arvioidaan, kuinka se suhtautuu vuorovaikutukseen; onko kissa ystävällinen vai aggressiivinen ja äänteleekö se. Kissaa rohkaistaan liikkumaan häkin ulkopuolella, ja arvioidaan sen asentoa, liikkumishalukkuutta ja liikkumisen vaivattomuutta. Kissalle tarjotaan ruokaa ja arvioidaan sen ruokahalua. Muun muassa haluttomuus liikkua pois häkistä, reagoimattomuus silitykseen ja leikitykseen, sähiseminen ja huono ruokahalu nostavat kipupisteitä (Brondani ym. 2013).

Lopuksi kissan verenpaine mitataan, jonka jälkeen sen vatsaa ja leikkaushaavaa palpoidaan kevyesti. Verenpainetasoa verrataan leikkausta edeltäneeseen tasoon, ja mitä enemmän

verenpaine on koholla leikkausta edeltäneeseen tasoon verrattuna, sitä enemmän kipupisteet nousevat. Kaikenlainen reagointi vatsan tai leikkaushaavan palpaatioon, kuten vatsan jännittäminen, ääntely ja yritys purra arvioijaa, lisäävät kipupisteitä (Brondani ym. 2013).

UNESP-Botucatu MCPS:n minimipistemäärä on nolla ja maksimipistemäärä 30. Kahdeksan tai yli kipupistettä saaville kissoille tulisi antaa lisää kipulääkettä (Brondani ym 2013). Eräässä tutkimuksessa lisälääkityksen rajaksi oli määritetty kuusi pistettä, koska kissoilta ei mitattu verenpainetta (Steagall ym. 2018). Verenpaineen mittaamatta jättäminen ei vaikuta kokonaistuloksiin niin paljon, että sen mittaaminen olisi välttämätöntä, mikäli se on teknisesti hankalaa (Brondani ym. 2013).

UNESP-Botucatu MCPS arvioi sekä sensoris-diskriminatiivista että affektiivis-motivationalista kivun komponenttia (katsauksessa Steagall ja Monteiro 2019). UNESP-Botucatu MCPS:n käytön tueksi on kuvattu useita videoita kissoista, jotka käyttäytyvät lomakkeessa kuvatuin tavoin. Videot ovat katsottavissa ja tulostettava kivunarviointilomake ladattavissa maksutta UNESP-Botucatu MCPS:n internetsivuilla (<http://www.animalpain.com.br/en-us/avaliacao-da-dor-em-gatos.php>).

3.3 Glasgow Composite Measure Pain Scale -Feline

Glasgow'n yliopistossa kehitetty Glasgow Composite Measure Pain Scale -Feline (CMPS-F) on validoitu kivunarviointityökalu kissan akuuttiin kipuun (Calvo ym. 2014). Glasgow CMPS-F:stä tehtiin pian julkaisun jälkeen myös paranneltu versio, revised Composite Measure Pain Scale -Feline (rCMPS-F) (Holden ym. 2014). Uudessa versiossa arvioidaan kissan kipua myös kissan ilmeestä lomakkeeseen lisättyjen karikatyyrimäisten piirrosten avulla (Holden ym. 2014).

Glasgow rCMPS-F-työkalulla kivunarviointi aloitetaan tarkkailemalla kissaa häkin ulkopuolelta ilman että häkin ovea avataan. Kissan koskematta arvioidaan sen ääntelyä, asentoa ja sitä, kiinnittääkö se huomiota haavaan tai kivuliaaseen alueeseen. Ilmeestä arvioidaan korvien ja kuonon alueen asentoa Holdenin ym. (2014) piirrosten avulla. Esimerkiksi ääntely ja jäykkä kyttyräasento lisäävät kipupisteitä (Calvo ym. 2014).

Seuraavaksi häkin ovi avataan, kissaa kutsutaan nimeltä ja silitetään sitä päästä häntään. Reagoimattomuus ja aggressiivisuus nostavat kipupisteitä. Seuraavaksi painetaan kevyesti viiden senttimetrin päästä haavasta tai kivuliaasta alueesta, tai sellaisen puuttuessa takajalan

polven yläpuolelta. Esimerkiksi sähinä ja yritys purra nostavat kipupisteitä. Lopuksi arvioidaan kissan yleisilmettä, esimerkiksi jähmeä tai äreä yleisilme nostavat pisteitä (Calvo ym. 2014).

Minipistemäärä Glasgow rCMPS-F:stä on nolla ja maksimipistemäärä on 20. Viisi pistettä tai enemmän saavien kissojen tulisi saada lisäkipulääkitystä (Calvo ym. 2014). Glasgow rCMPS-F-lomake on ladattavissa maksutta tutkimusryhmän internetsivulta (<https://www.newmetrica.com/acute-pain-measurement/>).

3.4 Feline Grimace Scale

Université de Montréalissa kehitetty Feline Grimace Scale (FGS) on uusien kissan kivunarviointiin kehitetty ja validoitu (Evangelista ym. 2019) sekä luotettavaksi todettu työkalu (Watanabe ym. 2020a). Grimace scale -kivunarviointimenetelmiä on aiemmin kehitetty useille eri nisäkkäille, esimerkiksi hiirille (Langford ym. 2010), rotille (Sotocinal ym. 2011), hevosille (Dalla Costa ym. 2014), ja emakoille (Navarro ym. 2020). Grimace scale -menetelmissä hyödynnetään Facial Action Coding -systeemiä (FACS), joka perustuu kasvojen alueen anatomisten muutosten kartoittamiseen eläimen jännittäessä tai rentoutuessa kasvojensa lihaksia (Langford ym. 2010, Sotocinal ym. 2011, Dalla Costa ym. 2014, Navarro ym. 2020).

FGS:lla kipua arvioitaessa kissaa katsotaan, mutta siihen ei kosketeta, eikä sen kanssa olla vuorovaikutuksessa (Evangelista ym. 2019). Kissan kasvoista arvioidaan korvien asentoa, silmiä ympäröivien lihasten jännittyneisyyttä, viiksityynyjen jännittyneisyyttä, viiksien suuntautumista, sekä pään sijaintia suhteessa hartialinjaan. Jokainen osa-alue pisteytetään siten, että 0 tarkoittaa että osa-alueella kissalla ei ole kipua viittaavia tyypillisiä muutoksia, 1 tarkoittaa että osa-alueella kissalla on kohtalaisesti kipua viittaavia muutoksia ja 2 tarkoittaa että osa-alueella kissalla on selkeät kipua viittaavat muutokset. Sellaisia osa-alueita, joita ei syystä tai toisesta voida tutkittavalla kissalla arvioida, jätetään arvioimatta. Saadut pisteet lasketaan yhteen, ja tulos jaetaan arvioitujen osa-alueiden maksimipistemäärällä. Jos kaikki osa-alueet voidaan arvioida, niin tulos jaetaan kymmenellä. Kipulääkityksen rajana on 0,39 /1.0. (Evangelista ym. 2019)

FGS:llä voidaan arvioida erilaisista akuuteista kivuliaista tiloista kärsivien kissojen kipua. FGS:n kehityksessä ja validoinnissa tutkittiin kissoja, joilla oli erilaisia, pääosin vatsan

alueelle paikantuvia kipuja, kuten idiopaattista kystiittiä, kolangiittia, vierasesine-epäilyjä tai ummetusta. Tutkimuksesta jätettiin pois kissat, joilla oli esimerkiksi pään alueen trauma tai silmäsairaus, joka olisi voinut vaikuttaa kasvojen ilmeiden arviointiin (Evangelista ym. 2019). FGS:n on todettu soveltuvan myös hampaiden poistoleikkausten postoperatiivisen kivun arviointiin ja hampaiden poistoihin liittyvän kasvojen turvotuksenkaan ei ole todettu vaikuttavan merkitsevästi kipupisteisiin (Watanabe ym. 2020a).

Evangelista ym. (2019) mukaan jatkotutkimuksia tarvitaan vielä siitä, kuinka kissan luonne vaikuttaa FGS:n käyttöön ja miten eri lääkeaineet tai placebo-lääkitys vaikuttavat kipupisteiden laskemiseen, ja kuinka arvioijan kokemus vaikuttaa kivun tulkintaan. Feline Grimace Scalen käyttöä voi harjoitella työkalun kotisivuilta löytyvän maksuttoman ohjesivun avulla (<https://www.felinegrimacescale.com/>).

3.5 Kivunarviointityökalujen vertailu

UNESP-Botucatu MCPS-työkalua käytettäessä on huomioitava, että se on validoitu vain ovariohysterektomian jälkeisen kivun arviointiin, eikä sitä voida luotettavasti käyttää muun postoperatiivisen kivun, tai muiden kiputilojen arvioinnissa (Brondani ym. 2013). Glasgow rCMPS-F- ja FGS-työkaluja voidaan käyttää kaikenlaisen akuutin kivun, kuten postoperatiivisen, trauman tai sairauden aiheuttaman kivun arviointiin, eikä arvioijan tarvitse välttämättä olla eläinanesesiologi tai eläinten anestesiahoitaja (Calvo ym. 2014, Evangelista ym. 2019).

Calvo ym. (2014) mukaan Glasgow rCMPS-F:n etuna on, että se on nopeampi ja helpompi käyttää kuin UNESP-Botucatu MCPS, eikä sen käyttämistä varten klinikalla tarvitse olla verenpainemittaria (Calvo ym. 2014). FGS:n käyttö ei myöskään vaadi verenpaineen mittausta (Evangelista ym. 2019).

FGS soveltuu myös kissojen hammasperäisen kivun arviointiin (Watanabe ym. 2020a), johon UNESP-Botucatu MCPS:a ei ole tarkoitettu tai validoitu (Brondani ym. 2013). Glasgow rCMPS-F:n käyttö hammasperäisen kivun arvioimiseen olisi mahdollista mutta käytännössä se on ollut haastavaa (Watanabe ym. 2020b). Watanaben ym. (2020b) tutkimuksessa yksikään tutkituista kissoista ei saanut kipupisteitä Glasgow rCMPS-F:n kysymyksessä, kiinnittääkö kissa huomiota haavaan. Haava-alueen ollessa kissan suuontelossa oli myös hankala arvioida

Glasgow rCMPS-F:n kysymystä siitä, kuinka kissa reagoi palpointiin 5 cm päässä haavasta (Watanabe ym. 2020b).

3.6 Ongelmat kivunarviointityökalujen käytössä

Kissojen kivunarvioinnissa ja kivunarviointityökaluissa on edelleen isoja haasteita ja kehityskohteita. Esimerkiksi eri sairauksien vaikutuksia kipupisteisiin ei vielä tiedetä. Lisäksi kotikäyttöön sopivaa kivunarviointityökalua ei ole kehitetty (katsauksessa Steagall ja Monteiro 2019).

Buisman ym. (2017) tutkivat kissan käyttäytymisen vaikutusta UNESP-Botucatu MCPS:n ja Glasgow rCMPS-F:n tuloksiin. Tutkimuksessa arvioitiin kastraatioon tuotavien kissojen luonnetta ja käyttäytymistä, sekä kissojen kipua pre- ja postoperatiivisesti UNESP-Botucatu MCPS:n ja Glasgow rCMPS-F:n avulla. Kissat jaettiin luonteen perusteella kahteen ryhmään. Toiseen ryhmään jaettiin jännittyneet kissat, jotka eivät hakeutuneet kontaktiin käsittelijänsä kanssa, olivat arkoja tai hankalia käsitellä tai jähmettyivät käsiteltäessä. Toiseen ryhmän taas jaettiin kissat, jotka olivat ystävällisiä ja hakeutuivat kontaktiin käsittelijänsä kanssa. Jännittyneet kissat saivat korkeampia pisteitä Glasgow rCMPS-F:stä ja UNESP-Botucatu MCPS:n psykomotorisia muutoksia (asento, mukavuus, aktiivisuus, asenne) mittaavassa alaluokassa, ja saivat siksi useammin lisäkipulääkitystä postoperatiivisesti. Sen sijaan UNESP-Botucatu MCPS:n kivun ilmaisu (havainnointi ovea avaamatta, ääntely, suhtautuminen palpatioon) mittavassa alaluokassa ryhmien välillä ei ollut eroja (Buisman ym. 2017). Jännittyneiden kissojen ruokahalun huomattiin myös olevan paljon huonompi (Buisman ym. 2017). Ensimmäisiin FGS-työkalulla tehtyihin tutkimuksiin pelokkaita ja arkoja kissoja ei ole vielä otettu mukaan (Evangelista ym. 2019, Watanabe ym. 2020a, Evangelista ym. 2020).

Koska kissojen kivun tiedetään joka tapauksessa jäävän usein alihoitetuksi (Raekallio ym. 2003, Lorena ym. 2014, Beswick ym. 2016, katsauksessa Simon ym. 2017), Buisman ym. (2017) suosittelevat harkitsemaan lisäkipulääkityksen antamista, vaikka epäiltäisiin kissan saaneen korkeita kipupisteitä sen jännittyneen luonteen vuoksi. Vaihtoehtoisesti Buisman ym. (2017) suosittelevat kartoittamaan luonteen vaikutusta käyttäytymiseen preoperatiivisesti.

Sedaation vaikutuksia kivun ilmentymiseen ei tarkkaan tiedetä (katsauksessa Steagall ja Monteiro 2019). Calvo ym. (2014) eivät suosittele Glasgow rCMPS-F:n käyttöä

sedatoituneelle eläimelle. Myös myöhemmissä tutkimuksissa sedaation on havaittu vaikuttavan kivunarviointityökalun antamiin tuloksiin, eikä kivunarviointia suositella tehtävän 1-2 tuntiin yleisanestesian päättymisen jälkeen (Buisman ym. 2016 ja 2017). Koska kivunarviointi on kuitenkin usein tarpeen tehdä jo aiemmin, Buisman ym. (2017) suosittelevat käyttämään sedatoituneille kissoille UNESP-Botucatu MCPS:n kivun ilmaisua mittaavaa alaluokkaa.

Sedaatioaineilla on todettu olevan hieman vaikutusta FGS-pisteisiin, mutta kliinisen merkityksen on arvioitu olevan minimaalinen myös silloin kun kipua arvioitiin 15 minuuttia sedatiivien injektoinnin jälkeen tai puoli tuntia ekstubaation jälkeen (Evangelista ym. 2020). Ketamiinin tiedetään vaikuttavan UNESP-Botucatu MCPS:n pisteisiin (Buisman ym. 2016). Opioidien aiheuttama dysforia voi olla vaikeaa erottaa kivusta kivunarviointityökalujen avulla. Mikäli kipupisteet eivät laske opioidien antamisen jälkeen tai ne jopa nousevat, tulee epäillä dysforiaa (katsauksessa Steagall ja Monteiro 2019).

Steagallin ym. (2018) arvioivat Glasgow rCMPS-F:n ja UNESP-Botucatu MCPS:n keskinäistä korrelaatiota. Ne antoivat hyvin samankaltaiset tulokset, kun kipua arvioi sama henkilö. Työkalujen välillä oli kuitenkin ristiriitaa siitä, ylittykö lisäkipulääkityksen raja vai ei. Eron epäiltiin johtuvan esimerkiksi siitä, että tutkimuksessa käytettiin alkuperäistä Glasgow CMPS-F-työkalua, eikä päivitettyä versiota, jossa arvioidaan myös kissan kipuilmeitä (Steagall ym. 2018). Evangelistan ym. (2019) tutkimuksessa FGS:n ja alkuperäisen Glasgow CMPS-F:n keskinäinen korrelaatio oli vahva. UNESP-Botucatu MCPS:n ja FGS:n keskinäistä korrelaatiota ei ole vielä varsinaisesti tutkittu, mutta Evangelista ym. (2020) käyttivät UNESP-Botucatu MCPS:n lyhyttä versiota FGS:n rinnalla ovariohysterektomian jälkeisen kivun arvioinnissa, ja niistä saadut kipupisteet olivat samansuuntaisia.

Ihmisen arvioidessa toisen ihmisen kipua, kipua arvioidaan pääsääntöisesti heikommaksi kuin kivulias ihminen itse arvioisi (Kalso ym. 2018b). Arvioitsijan luonne, ikä ja sukupuoli vaikuttavat siihen kuinka voimakkaaksi hän arvioi eläimen kipua (Raekallio ym. 2003, Norring ym. 2014). Suomalaisille eläinlääkäriopiskelijoille ja eläinlääkäreille tehdyn kyselytutkimuksen perusteella empaattiseksi itsensä kokevat eläinlääkärit ja eläinlääkäriopiskelijat arvioivat nautojen kokeman kivun kollegoitaan voimakkaammaksi (Norrning ym. 2014). Toisen suomalaisille eläinlääkäreille tehdyn kyselytutkimuksen

perusteella naiset ja nuoret eläinlääkärit arvioivat eläinten kokeman kivun voimakkaammaksi kuin miehet tai vanhemmat eläinlääkärit (Raekallio ym. 2003).

VAS- ja NRS-kipuasteikkoja käytetään ihmisten kivun arviointiin (Kalso 2018b), mutta kissojen kivun arviointiin niitä ei ole validoitu (katsauksessa Steagall ja Monteiro 2019). Eläimen kivun tunnistaminen on vaikeaa mutta vielä vaikeampaa on todistaa, että eläin ei varmasti tuntisi kipua tutkimushetkellä, jos se ei näytä merkkejä tyypillisestä kipukäytöksestä (katsauksessa Le Bars ym. 2001). Samasta syystä myös kivuttomuuden, eli kipujan arvon 0 määrittäminen on hyvin subjektiivista (Brondani ym. 2013).

4 KIVUN HOITO

Eläinlääkärillä on eettinen ja lakisääteinen velvollisuus edistää eläinten hyvinvointia, lievittää eläinten kärsimystä ja huolehtia työssään eläinten asiallisesta kivun hallinnasta (Suomen Eläinlääkäriliiton eläinlääkärin eettiset ohjeet, Laki eläinlääkärin ammatin harjoittamisesta 21.1.2000/29, 13§). Lisäksi eläinlääkäri on velvollinen ylläpitämään ja kehittämään ammattitoiminnan edellyttämää ammattitaitoa (Laki eläinlääkärin ammatin harjoittamisesta 21.1.2000/29, 18§), johon jatkuvasti päivittyvän tiedon uusista kivunhoitomahdollisuuksista voidaan myös katsoa kuuluvan.

Tässä liseniaatintutkielmassa perehdytään vain akuutin postoperatiivisen kivun lääkkeelliseen hoitoon, mutta sekä akuutin että kroonisen kivun hoitoon kuuluu olennaisesti myös lääkkeettömiä hoitoja, joista tutkimusnäyttöä on esimerkiksi kylmäkompressiolle, fysioterapialle ja akupunktiolle. Kivun lääkkeettömiksi tukihoidoiksi voidaan katsoa myös esimerkiksi eläimen varovainen käsittely ja sen elinympäristön muuttaminen sellaiseksi, että se pystyy liikkumaan ympäristössään kivuttomammin (katsauksessa Epstein ym. 2015)

4.1 Miksi akuutin kivun tehokas hoito on tärkeää?

Kivun riittävä hoito on tunnistettu haasteeksi pieneläinpraktiikassa jo 1980-luvulta lähtien (katsauksessa Simon ym. 2017). Kissojen riittämättömän kipulääkityksen syynä voi olla esimerkiksi vaikeudet kivun tunnistamisessa, tai pelko kipulääkkeiden sivuvaikutuksista (Lorena ym. 2014). Perioperatiivisen kivun hoidon epäonnistuminen voi johtaa perifeeriseen ja sentraaliseen herkistymiseen ja neuropaattisen ja patologisen kivun kehittymiseen (katsauksessa Simon ym. 2017).

Vamman tai tulehduksen seurauksena tulehdusalueelle saapuvat tulehdusvälittäjäaineet herkistävät nosiseptoreita (katsauksessa Woolf 2010). Tällöin kosketus tai muu terveessä kudoksessa kivuton stimulus voidaan vamma- tai tulehdusalueella aistia kipuna, ja normaalisti vain hieman tai kohtalaisesti kipua aiheuttava stimulus voi aiheuttaa voimakasta kipua (Kalso ja Kontinen 2018b).

Normaalisti kivuttoman stimuluksen, kuten kevyen kosketuksen aistimista kipuna kutsutaan allodyniaksi. Kivuliaan stimuluksen aiheuttamaa normaalia lisääntynyttä kipuvastetta

kutsutaan hyperalgesiaksi (IASP 2019). Kun hyperalgesia esiintyy paikallisesti kudosaaurioalueella, sitä kutsutaan primaariksi hyperalgesiaksi tai perifeeriseksi herkistymiseksi (Kalso ja Kontinen 2018b). Hyperalgesia ja allodynia ovat hyödyllisiä ilmiöitä, kun ne auttavat pitämään vaurioituneen kohdan levossa, mutta esiintyessään kivun alkuperäisen syyn paranemisen jälkeen, ne ovat sairauksia jo itsessään ja niitä voidaan kutsua patologiseksi kivuksi (katsauksessa Sandkühler 2009).

Patologisen kivun yksinkertaistettuna mallina voidaan pitää wind-up-ilmiötä, jossa hermosolun ärsytyksen aikaansaama vaste keskushermostossa voimistuu ajan kuluessa, vaikka ärsytyksen voimakkuus pysyy samana (Kalso ja Kontinen 2018b). Hermosolujen aksonit voivat herkistyä niin voimakkaasti, että ne alkavat synnyttää aktiopotentiaaleja myös ilman ärsykettä. Hermosolujen soomat eli runko-osat taas voivat muuttaa proteiinien koodaamiseen ja proteiinien kuljetukseen liittyviä prosessejaan. Kun tällaisia muutoksia tapahtuu kudosaaurioalueen ulkopuolella keskushermostossa ja aivoissa, puhutaan sekundäärisestä hyperalgesiasta eli sentraalisesta herkistymisestä (katsauksessa Woolf 2010, Kalso ja Kontinen 2018b).

4.2 Multimodaalinen analgesia

Multimodaalisella tai balansoidulla analgesialla tarkoitetaan kivunhoitoa, jossa kipuradan eri kohtiin vaikutetaan eri lääkeaineilla. Kipuradan eri kohtiin vaikuttamalla saavutetaan parempi kivunhoidollinen tulos ja ehkäistään perifeeristä ja sentraalista herkistymistä. Eri lääkeaineilla voi myös olla additiivisia tai synergisiä vaikutuksia, jolloin eri lääkeaineita yhdistelemällä saadaan parempi yhteisvaikutus kuin yksittäisellä lääkeaineella. Multimodaalisessa analgesiassa voidaan yksittäistä lääkeainetta antaa pienempi määrä, jolloin myös sivuvaikutusten määrä on vähäisempi. Multimodaalisen analgesian osana voi olla myös lääkkeettömiä hoitoja, kuten akupunktiota (katsauksessa Lamont 2008).

Hyvin suunniteltu kivunhoito on tärkeä osa turvallista anestesiaa kirurgisten toimenpiteiden aikana ja jokaisen potilaan kivunhoito tulee räätälöidä yksilöllisesti (katsauksessa Lamont 2008). Kun kipua ehkäistään ja hoidetaan jo preoperatiivisesti, voidaan Gruppín ym. (2020) katsauksen mukaan vähentää anestesia- ja niiden haittavaikutusten määrää.

Toimenpiteen aikainen kipu voi ilmentyä eläimillä takykardiana ja hypertensiona, jotka voivat vaikeuttaa anestesiaa. Lisäksi se on myös yhdistetty hidastuneeseen haavojen paranemiseen,

maha-suolikanavan hidastuneeseen toimintaan ja käytösmuutoksiin. Kipulääkityksen antaminen jo ennen leikkausta, esimerkiksi osana esilääkitystä, vähentää postoperatiivisen kipulääkityksen tarvetta. Vaikka kivunhoito on suunniteltu hyvin, ei kivunarvioinnin tärkeyttä voi sivuuttaa, sillä kipulääkkeet eivät välttämättä vaikuta odotetulla tavalla kaikilla yksilöillä (katsauksessa Grupp ym 2020).

Puudutteilla, kuten lidokaiinilla ja bupivakaiinilla, estetään nosiseptiivisen kivun välittyminen keskushermostoon (katsauksessa Lamont 2008). Puudutteiden käyttö osana multimodaalista analgesiaa ehkäisee patologisten kiputilojen syntymistä (katsauksessa Epstein 2015). Tulehduskipulääkkeet ja opioidit ehkäisevät perifeeristä herkistymistä, ja esimerkiksi ketamiini voi ehkäistä sentraalista herkistymistä (katsauksessa Lamont 2008). Kirurgisten toimenpiteiden esilääkityksessä käytetään usein esimerkiksi opioideja, jolla on sedatiivisen vaikutuksen lisäksi analgeettinen vaikutus (katsauksessa Grupp ym. 2020). Tässä lissensiaatintyössä keskitytään kissan postoperatiivisen kivun hoidossa yleisimmin käytettyihin lääkkeisiin eli tulehduskipulääkkeisiin ja opioideihin, sekä käsitellään hieman myös muita kipulääkkeitä.

5 TULEHDUSKIPULÄÄKKEET

Kirurgisiin toimenpiteisiin liittyy aina tulehduksellinen kipu, joten tulehduskipulääkkeet ovat olennainen osa kissan postoperatiivisen kivun hoitoa (katsauksessa Epstein ym. 2015). Anti-inflammatorisen ja analgeettisen vaikutuksen lisäksi tulehduskipulääkkeillä on myös kuumetta alentava eli antipyreettinen vaikutus (Moilanen ja Kankaanranta 2012). Neuropaattiseen kipuun tulehduskipulääkkeillä ei juurikaan ole vaikutusta (Hagelberg ja Pertovaara 2012).

Tulehduskipulääkkeiden tärkein vaikutusmekanismi on syklo-oksigenaasientsyymien (COX) esto. COX-entsyymit katalysoivat reaktiota, jossa arakidonihaposta metaboloidaan erilaisia prostanoideja. Lähes kaikki elimistön solut tuottavat prostanoideja, ja niillä on runsaasti erilaisia tärkeitä tehtäviä esimerkiksi verenpaineen säätelyssä, ruuansulatuskanavan limakalvon suojaamisessa ja munuaisten normaalissa toiminnassa. Tulehduskipulääkkeiden vaikutuksen kannalta merkittävimmät syklo-oksigenaasientsyymit ovat COX-1 ja COX-2 (Moilanen ja Kankaanranta 2012). Solut tuottavat jatkuvasti COX-1-entsyymiä elimistön fysiologisiin tarpeisiin esimerkiksi verihiutaleissa, munuaisissa ja ruuansulatuskanavan limakalvoilla. COX-2-entsyymien synteesi käynnistyy etenkin tulehduksen, kudoksen vaurion ja voimakkaan nosiseptiivisen ärsytyksen yhteydessä, mutta sillä on myös paljon fysiologisia tehtäviä esimerkiksi munuaisissa, munasarjoissa, kiveksissä ja sikiönkehityksessä (Kalso 2018c). COX-1 ja COX-2 entsyymien lisäksi on löydetty myös COX-3-entsyymi, jonka merkitys esimerkiksi osana parasetamolin vaikutusmekanismia on tutkimusten kohteena (Chandrasekharan ym. 2002, katsauksessa Przybyla ym. 2020).

Tulehduskipulääkkeet voidaan jakaa ryhmiin sen mukaan, kuinka selektiivisesti ne estävät COX-1- ja COX-2-entsyymejä. Useat humanikäytössä olevat tulehduskipulääkkeet kuten ibuprofeeni, naprokseeni ja asetyylisalisyylihappo ovat epäselektiivisiä, eli ne estävät sekä COX-1- että COX-2-entsyymejä (Moilanen ja Kankaanranta 2012). Meloksikaami on COX-2-painotteinen tulehduskipulääke, eli se estää voimakkaammin COX-2-entsyymiä kuin COX-1-entsyymiä (katsauksessa Lascelles ym. 2007). Robenakoksibi taas on esimerkki COX-2-selektiivisestä lääkkeestä eli koksibista (Kongara ja Chambers 2018).

Ihmisillä tehdyissä kliinisissä kokeissa koksibit aiheuttavat vähemmän sivuvaikutuksia ruuansulatuskanavassa kuin epäselektiivisemmät tulehduskipulääkkeet (Moilanen ja Kankaanranta 2012). Ruokahaluttomuus on yleisin tulehduskipulääkkeiden haittavaikutus

kissoilla, ja lääkitys tulisi heti lopettaa, mikäli ruokahaluttomuutta ilmenee. Myös esimerkiksi ripuli ja oksentelu ovat yleisiä tulehduskipulääkkeiden ruuansulatuskanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia (katsauksessa Epstein ym. 2015).

Munuaistoksisuus on toinen yleinen ja tärkeä tulehduskipulääkkeiden epätoivottu vaikutus, ja munuaisten vajaatoiminta on kontraindikaatio tulehduskipulääkkeiden käytölle (katsauksessa Epstein ym. 2015). On myös tutkittu voisiko tulehduskipulääkkeitä käyttää jopa pidempinä kuureina kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla kissoilla, ja tulokset ovat olleet rohkaisevia (Gowan ym. 2012, King ym. 2016, Goodman ym. 2019).

Ruuansulatuskanavan ja munuaisten sairauksista kärsivien kissojen lisäksi tulehduskipulääkkeiden käyttöä tulisi harkita tai välttää kissoilla, joilla on veren hyytymisen häiriö, vaikea keuhkojen sairaus kuten vakava astma, pään alueen trauma, maksasairaus, sydämen vajaatoiminta, hypovolemia tai hypotensio, sekä potilailla, jotka ovat tiineinä (katsauksessa Mathews 2000). Eri tulehduskipulääkkeitä ei suositella käytettäväksi yhtäaikaaisesti. Myöskään yhdessä glukokortikoidien, diureettien, ACE-estäjien tai munuaistai maksatoksisten lääkkeiden kanssa niitä ei suositella käytettävän. (katsauksessa Epstein ym. 2015).

Seuraavaksi käsitellään ne tulehduskipulääkkeet, jotka on kirjoitushetkellä rekisteröity kissan kivun hoitoon Suomessa.

5.1 Meloksikaami

Meloksikaami on COX-2-painotteinen tulehduskipulääke, josta on olemassa injektio- ja oraalisuspensiovalmisteita. Meloksikaamin käyttöindikaatioita Suomessa kissoille rekisteröidyillä valmisteilla ovat akuutit ja krooniset kiputilat (Metacam ja Loxicom, valmisteyhteenvedot 2021).

Meloksikaamin aloitusannos kissalla on 0,1–0,2 mg/kg PO tai SC ja jatkossa 0,05 mg/kg PO kerran vuorokaudessa. Mikäli leikkauksen yhteydessä annetaan yksittäinen meloksikaamiannos nahanalaisena injektiona ja hoitoa ei jatketa tämän jälkeen suun kautta, voi yksittäinen SC-annos olla 0,3 mg/kg (Metacam ja Loxicom, valmisteyhteenvedot 2021). Ovariohysterektomian ja kynsien kirurgisen poiston jälkeen 3–5 päivän mittaisen meloksikaamin käytön (ensimmäisenä päivänä 0,2 mg/kg SC ja seuraavina päivinä 0,05 mg/kg PO) on todettu olevan turvallista ja lievittävän kissan kipua (Ingwersen ym. 2012)

Nahanalaisen injektion jälkeen meloksikaamin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 2,2 tunnissa. Yhden nahanalaisen injektioannoksen eliminaation puoliintumisaika kissalla on noin 15 tuntia (katsauksessa Lascelles ym. 2007). Pääasiassa meloksikaami eliminoiduu kissalla ulosteeseen (Grudé ym. 2010). Suun kautta annosteltuna meloksikaamin huippupitoisuus plasmassa paastonneilla eläimillä saavutetaan noin 3 tunnissa ja eliminaation puoliintumisaika on noin 24 tuntia (Metacam oraalisuspensio 0,5 mg/ml, valmisteyhteenvedo 2021). Kuten muillakin tutkituilla eläinlajeilla myös kissalla meloksikaami metaboloituu oksidaation eikä glukuronidaation kautta (Grudé ym. 2010). Kissan heikon glukuronidaatiokapasiteetin vuoksi tämä voidaankin katsoa meloksikaamin käytön eduiksi kissalla (Grudé ym. 2010, katsauksessa Lascelles ym. 2007).

Suomessa ja koko Euroopassa sekä esimerkiksi Australiassa meloksikaami on hyväksytty myös pitkäaikaiseen käyttöön kissoilla annoksella 0,05 mg/kg PO. USA:ssa meloksikaamin ainut hyväksytty käytötapa on preoperatiivisesti annettu yksittäinen nahanalainen injektio, koska toistettujen annosten katsotaan liittyvän akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan ja kuolemiin (Boehringer Ingelheim Vetmedica Inc. 2020)

Gowan ym. (2012) ovat tutkineet meloksikaamin pitkäaikaisen käytön vaikutusta elinikään kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla kissoilla. Meloksikaamin mediaaniannos tutkimukseen osallistuneilla kissoilla oli 0,02 mg/kg PO ja lääkettä oli käytetty kerran päivässä annostelulla vähintään kuuden kuukauden ajan. Meloksikaamin käyttö kissoilla, joilla munuaisten vajaatoiminta oli hyvässä hoitotasapainossa (ei dehydraatiota tai hypovolemiaa) ei lyhentänyt elinikää (Gowan ym. 2012). Terveillä kissoilla meloksikaamilla ei ole todettu olevan vaikutusta munuaisten glomerulosuodusnopeuteen viiden päivän kuurin aikana (aloitusannos 0,2 mg/kg PO, jonka jälkeen 0,1 mg/kg PO) (Goodman ym. 2019).

Gowan ym. (2012) suosittelevat harkitsemaan meloksikaamin käyttöä pienellä annoksella (esim. 0.01–0.03 mg/kg PO kerran vuorokaudessa) myös kroonista munuaisten vajaatoiminta sairastavilla kissoilla, joilla on joku muu kivulias sairaus kuten nivelrikko.

5.2 Robenakoksibi

Robenakoksibi on eläimille kehitetty COX-2-selektiivinen tulehduskipulääke eli koksibi (King ym. 2009). Robenakoksista on olemassa injektiovalmiste ja tablettivalmiste (Onsior, valmisteyhteenvedot 2021). Giraudelin ym. (2010) tutkimuksessa robenakoksibin (annoksella 1–2,4 mg/kg kerran vuorokaudessa PO) analgeettinen vaikutus kissan tuki- ja liikuntaelinten

kipuun oli yhtä tehokas kuin ketoprofeenin (annoksella 1 mg/kg kerran vuorokaudessa PO). Kamatan ym. (2012) mukaan yksi robenakoksibi-injektio (annoksella 2 mg/kg SC) oli tehokkaampi kissan pehmytkudoskirurgiaan liittyvän kivun hoidossa kuin yksi meloksikaami-injektio (annoksella 0,3 mg/kg SC). Speranza ym. (2015) totesivat robenakoksibin (annoksella 2 mg/kg SC) ja meloksikaamin (annoksella 0,3 mg/kg SC) olevan yhtä tehokkaat ortopedisen leikkauksivun hoidossa. Plasebo-lääkkeen ja robenakoksibin (1– 2,4 mg/kg PO) tehokkuudessa ei kuitenkaan ollut merkitsevää eroa, kun niitä annettiin noin yhdeksän päivän ajan ortopedisen leikkauksen jälkeen (Speranza ym. 2015).

Robenakoksibi siirtyy kissalla nopeasti verenkierrosta tulehdusalueelle ja vaikuttaa siellä noin vuorokauden (Pelligand ym. 2011). Robenakoksibin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin puolessa tunnissa suun kautta tyhjään mahaan annosteltuna ja noin tunnissa nahanalaisen injektion jälkeen (Onsior, valmisteyhteenvedot 2021). Runsas syöminen heikentää robenakoksibin imeytymistä (King ym. 2011), joten lääkitys tulisi antaa ilman ruokaa tai pienen ruokamäärän kanssa (Onsior, valmisteyhteenvedot 2021).

Nopea eliminaatio verenkierrosta ja voimakas COX-2-selektiivisyys voivat vähentää lääkkeen aiheuttamia haittavaikutuksia munuaisissa ja verenkierrossa (King ym. 2009, 2011). Rotilla robenakoksibi aiheutti huomattavasti vähemmän ruuansulatuskanavan haittavaikutuksia kuin epäselektiivinen tulehduskipulääke diklofenaakki, vaikka lääkkeiden analgeettinen vaikutus oli yhtä tehokas (King ym. 2009).

Robenakoksibi-injektionestein suositeltu annos kissalle on 2 mg/kg SC 30 minuuttia ennen leikkauksen aloittamista. Tablettien suositeltu annos kissalla on 1 mg/kg PO kerran vuorokaudessa, mutta annostus voi vaihdella 1 –2,4 mg/kg PO (Onsior, valmisteyhteenvedot 2021). Kliinisissä tutkimuksissa robenakoksibin on todettu olevan hyvin siedetty tällä annosvälillä (Giraudel ym. 2010, Kamata ym. 2012, King ym. 2012, 2016). Jopa 5–10 mg/kg PO kerran päivässä kuukauden ajan tai 2–10 mg/kg PO kaksi kertaa päivässä kuuden viikon ajan on ollut terveillä nuorilla kissoilla hyvin siedetty. Robenakoksibin turvamarginaali on siis huomattavan suuri (King ym. 2011). Giraudelin ym. (2010) tutkimuksen mukaan robenakoksibin anto kaksi kertaa päivässä (vuorokausiannos 2 – 4,8 mg/kg PO) ei lisännyt sen analgeettista vaikutusta.

Kingin ym. (2016) tutkimuksessa robenakoksibi oli hyvin siedetty myös kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla kissoilla annoksella 1 mg/kg – 2,4 mg/kg PO kuukauden ajan. Yleisimmät haittavaikutukset tutkimuksissa olivat oksentelu ja ripulointi, mutta näiden

epäiltiin liittyvän enemmän kissan perussairauteen, kuten munuaisten vajaatoimintaan, koska placebo-ryhmien kissoilla samoja oireita esiintyi yhtä paljon (Girauldel ym. 2010, King ym. 2016). Yhteyttä munuais- tai maksavaurioiden syntymiseen robenakoksibin käytöllä ei havaittu (King ym. 2012, 2016).

Robenakoksibin yhteiskäyttö seitsemän vuorokauden ajan diureetteihin kuuluvan furosemidin ja ACE-estäjiin kuuluvan benatsepriilin kanssa ei aiheuttanut terveillä kissoilla haittavaikutuksia, joten näiden yhteiskäyttöä eläinlääkärin seurannassa voi harkita (King ym. 2016). Muuten lääkkeiden yhteiskäyttöä koskevat suositukset ovat yhtenevät muiden tulehduskipulääkkeiden kanssa (Onsior, valmisteyhteenvedot 2021).

5.3 Karprofeeni

Karprofeeni on propionihappojohdannainen, joka on rekisteröity kissalle vain kerta-annoksena annettavaksi leikkausten yhteydessä. Valmisteyhteenvedon mukaan karprofeenia voidaan antaa kissalle annoksella 4 mg/kg nahanalaisesti tai laskimoon. Suositeltavinta on antaa lääke jo esilääkityksen tai anestesian induktion aikana (Carprofelican Vet ja Norocarp Vet, valmisteyhteenvedot 2021). Lascelles ym. (2007) suosittelevat katsauksessaan karprofeenia annettavan vain annoksella 1–2 mg/kg (SC tai IV) ja vain kerta-annoksena.

Nahanalaisesti annettuna karprofeeni imeytyy hitaasti. Sen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan vasta noin 3,4 tunnin kuluttua (katsauksessa Lascelles ym. 2007). Parton ym. (2000) havaitsivat kissoilla karprofeenin puoliintumisajassa yksilöllistä vaihtelua yhdeksästä jopa 49 tuntiin, minkä vuoksi karprofeenin toistetut annokset eivät ole suositeltavia.

Slingsby ja Waterman-Pearson (2002) vertasivat meloksikaamin ja karprofeenin tehoa ovariohysterektomian jälkeiseen kipuun ja vaikutuksia seerumin urea-, kretiniini-, ALAT- ja ASAT-arvoihin. Karprofeeni (4 mg/kg SC) ja meloksikaami (0,3 mg/kg SC) tehosivat kipuun yhtä hyvin ja ryhmien välillä veriarvoissa ei ollut merkitseviä eroja. Molemmat lääkkeet annettiin anestesian induktion jälkeen (Slingsby ja Waterman-Pearson 2002). Möllenhoffin ym. (2005) tutkimuksessa karprofeenia annettiin ortopedisen leikkauksen yhteydessä annoksella 4 mg/kg (SC) ja leikkausta seuraavina neljänä päivänä annoksella 1,3 mg/kg (SC) kolme kertaa päivässä. Karprofeeni oli hyvin siedetty, ja sen antinosiseptiivinen teho oli parempi kuin buprenorfiinilla (annoksella 0,01 mg/kg SC kahdeksan tunnin välein) tai levometadonilla (annoksella 0,3 mg/kg kahdeksan tunnin välein) (Möllerhoff ym. 2005).

6 OPIOIDIT

Opioidit ovat tehokkuutensa vuoksi tärkeitä ja paljon käytettyjä lääkkeitä kissan postoperatiivisen kivun hoidossa (katsauksessa Simon ja Steagall 2017). Analgeettisen vaikutuksen lisäksi opioideilla on sedatoivia vaikutuksia, ja niitä käytetään usein kirurgisten toimenpiteiden esilääkkeenä yhdistettynä esimerkiksi alfa2-agonisteihin tai bentsodiatsepiineihin (katsauksessa Epstein ym. 2015). Ihmisillä opioidien tiedetään myös lievittävän ahdistusta ja stressiä (Kalso 2018). Opioidien tulisi kuulua osaksi kissan multimodaalista kivunhoitoa aina kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä, mikäli se on potilaan yleisvointi huomioiden mahdollista (katsauksessa Epstein ym. 2015).

Opioidit sitoutuvat opioidireseptoreihin, joita on selkäytimen takasarvessa, aivoissa ja tulehduksen aktivoimana myös perifeerisissä hermosoluissa (Kalso 2018d). Nisäkkäiden hermostosta löytyvät opioidireseptorit on voitu jakaa neljään erilaiseen tyyppiin. Tärkein reseptorityyppi kivunlievityksessä on μ -reseptori, jonka aktivoituminen aiheuttaa kivun lievittymisen lisäksi hengityslamaa, euforiaa ja riippuvuutta. Muita opioidireseptoreita ovat κ -, ORL1- ja δ -reseptorit. Kipua lievittävä vaikutus perustuu reseptorien (pääasiassa μ -reseptorien) aktivoituessa tapahtuvaan viestin kulun hidastumiseen hermosoluissa (Kalso 2018d). Joillakin opioideilla on myös muita kuin opioidireseptorivaikutuksia, esimerkiksi metadoni salpaa myös NMDA-reseptoreita (Hagelberg ja Pertovaara 2012).

Reseptoriaffiniteetin perusteella opioidit jaetaan täysagonisteihin (esimerkiksi morfiini), osittaisagonisteihin (esimerkiksi buprenorfiini) ja antagonisteihin (esimerkiksi naloksoni) (Hagelberg ja Pertovaara 2012). Lisäksi joillakin opioideilla (esimerkiksi butorfanoli) on agonistiantagonistinen vaikutus, eli toisissa opioidireseptoreissa ne toimivat antagonistina ja toisissa reseptoreissa agonistina (katsauksessa Pascoe 2000). Eri opioideja yhtäaikaaisesti käytettäessä tulee huomioida, että osittaisagonistit ja agonistiantagonistit voivat estää täysagonistien vaikutusta. Eri täysagonisteja voidaan kuitenkin käyttää yhdessä (katsauksessa Pascoe 2000).

Opioidit ovat melko turvallisia käyttää, ja standardiannoksilla vakavien haittavaikutusten riski on pienempi kuin tulehduskipulääkkeillä (katsauksessa Bortolami ja Love 2015, katsauksessa Simon ja Steagall 2017). Haittavaikutusten ilmetessä niiden vaikutus voidaan myös tarvittaessa kumota naloksonilla (katsauksessa Bortolami ja Love 2015). Suurimmat opioideihin liittyvät riskit ovat hengityksen lamautuminen ja keskushermoston ja

verenkiertoelimistön toiminnan hidastuminen, ja niitä tulisi käyttää varoen potilailla, joilla on esimerkiksi pään trauma tai bradyarytmia (katsauksessa Simon ja Steagall 2017, Plumb 2021b, 2021c, 2021d, 2021e). Etenkin suuret opioidiannokset voivat myös aiheuttaa dysforiaa ja vaikeuttaa kissan kivunarviointia (katsauksessa Steagall ja Monteiro 2019).

Opioidit aiheuttavat kissalla mydriaasin eli pupillien laajentumisen, kun ne useilla muilla eläimillä aiheuttavat mioosin eli pupillan supistumisen. Mydriaasi ja sen aiheuttama näön heikkeneminen kirkkaassa valossa kestävät pidempään kuin opioidin analgeettinen vaikutus (katsauksessa Bortolami ja Love 2015). Tämän vuoksi opioideja saanutta kissaa kannattaa lähestyä rauhallisesti jutellen, ja pitää se hämärässä valossa, kunnes mydriaasi häviää (katsauksessa Vainionpää 2011). Opioidit voivat aiheuttaa kissalla euforiaa, joka ilmenee esimerkiksi kehräyksenä ja etujalkojen polkemisena. Opioidien käyttö on myös yhdistetty postoperatiiviseen hypertermiaan (katsauksessa Bortolami ja Love 2015). Oksentelua ja pahoinvointia voi myös esiintyä (Plumb 2021b, 2021c, 2021e). Ihmisillä yksi opioidien merkittävä haittavaikutus on suoliston motiliteetin hidastuminen ja ummetus (Hagelberg ja Pertovaara 2012), mutta kissoilla kliininen merkitys on pieni (katsauksessa Bortolami ja Love 2015).

Opioideja voidaan antaa kissalle useita eri antoreittejä. Lihaksensisäisen, nahanalaisen ja suonensisäisen antoreitin lisäksi opioideja voidaan annostella myös transdermaalisesti laastareilla tai bukkalisesti eli suun limakalvoille. Lisäksi joskus käytetään myös epiduraalista, spinaalista tai nivelensisäistä antoreittiä. Nahanalaiset opioidi-injektiot eivät pääasiassa ole kissoilla suositeltavia, koska kivunlievitys voi olla riittämätön huonon imeytymisen vuoksi (katsauksessa Simon ja Steagall 2017).

Tässä liseniaatintutkielmassa käsitellään ne opioidit, jotka ovat Suomessa yleisimmin käytössä kissan akuutin postoperatiivisen kivun hoidossa.

6.1 Metadoni

Metadoni on synteettinen μ -reseptoreiden täysagonistiopioidi, joka teholtaan ja vaikutuksen kestoaltaan on morfiiniin verrattava (Plumb 2021b). Metadoni on raseeminen seos kahdesta enantiomeeristä, levometadonista ja dextrometadonista (katsauksessa Bortolami ja Love 2015). Levometadoni on 50 kertaa potentimpi μ -opioidireseptoriagonisti kuin dextrometadoni (Plumb 2021b). Dextrometadoni estää serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinottoa.

Molemmat isomeerit lisäksi salpaavat NMDA-reseptoreita (Hagelberg ja Pertovaara 2012). Suomessa on rekisteröity koiran ja hevosen kivun hoitoon pelkkää levometadoni-isomeeriä sisältävä valmiste, johon haittavaikutuksia ehkäisemään on lisätty vaikutukseltaan atropiinin kaltaista lääkeainetta fempipramidia (L-Polamivet, valmisteyhteenvedo 2021). Tätä käytetään myös kissojen kivun hoitoon off-label.

Kissoilla raseeminen metadoni annoksella 0,6 mg/kg IM ja levometadoni annoksella 0,3 mg/kg IM lievittivät yhtä hyvin ovariektomian jälkeistä kipua neljän tunnin ajan leikkauksen jälkeen, kun lääke annettiin esilääkityksen yhteydessä ennen leikkausta (Bley ym. 2014). Levometadoni tai valmisteen sisältämä fempipramidi kuitenkin aiheuttivat tutkituille kissoilla agitoitunutta ja hyperaktiivista käytöstä raseemisesta metadonista poiketen (Bley ym. 2014). Raseemisen metadonin (0,6 mg/kg IM) antinosiseptiivinen teho kesti 4 tuntia (Slingsby ym. 2016)

Metadonia voidaan annostella kissalle lihaksensisäisesti, suonensisäisesti ja nahanalaisesti (Plumb 2021b). Plumbin (2021b) mukaan annosohjeet näille antoreiteille vaihtelevat välillä 0,05–0,6 mg/kg 4–6 tunnin välein. Lisäksi metadonia voidaan käyttää kissalla leikkausten yhteydessä epiduraalisesti, jolloin se lievittää kipua pitkään myös postoperatiivisesti (Plumb 2021b). Suomessa kissalle rekisteröityjä metadoni-injektionesteitä on ohjeistettu antamaan vain lihaksensisäisesti annoksella 0,3–0,6 mg/kg (Insistor Vet ja Semfortan Vet, valmisteyhteenvedot 2021). Lihaksensisäisen injektion jälkeen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 20 minuutissa (Slingsby ym. 2016).

Ferreira ym. (2011) vertasivat metadonin bukkalisen ja suonensisäisen antoreitin vaikutuksia kissoilla. Metadonia annettiin bukkalisesti kaksi kertaa suurempi annos (0,6 mg/kg) kuin verrokkiryhmän kissoille suonensisäisesti (0,3 mg/kg). Bukkaalisesti vaikutus alkoi hitaammin ja kesti pidempään kuin suonensisäisellä annostelulla, mutta molemmilla antoreiteilla antinosiseptiivinen vaikutus oli hyvä (Ferreira ym. 2011). Metadonin biologinen hyötyosuus bukkalisesti annosteltuna on 44 % (Pypendop ym. 2014).

Metadoni ja levometadoni lievittävät kissan kipua yhtä hyvin tai paremmin kuin buprenorfiini ovariohysterektomian ja ortopedisten leikkausten jälkeen (Möllenhoff ym. 2005, Shah ym. 2019). Osittaisagonistien kuten buprenorfiinin tai butorfanolin samanaikainen käyttö voi heikentää metadonin vaikutusta (Plumb 2021b). Kissoilla metadoni vaikuttaa aiheuttavan vähemmän haittavaikutuksia kuin muut μ -täysagonistit, mutta lieviä haittavaikutuksia kuten

huulten lipomista, oksentelua, lisääntyntä kuolaamista ja vapinaa voi esiintyä (Plumb 2021b).

6.2 Buprenorfiini

Buprenorfiini on puolisynteettinen, osittainen μ -agonistiopioidi (katsauksessa Bortolami ja Love 2015). Buprenorfiinin farmakologinen vaikutus on monimutkainen, sillä se on myös κ -reseptorien antagonist (katsauksessa Steagall ym. 2014). Suurina annoksina buprenorfiinin μ -reseptorivaikutus on antagoninen, eli se estää muiden opioidien vaikutusta μ -opioidireseptoreissa (Kalso 2018d). Buprenorfiini luokitellaan keskivahvoihin opioideihin (Hagelberg ja Pertovaara 2012) ja se on yksi eniten käytetyistä opioideista pieneläinpraktiikassa (katsauksessa Steagall ym. 2014). Sivuvaikutuksia, kuten dysforiaa, oksentelua ja hypertermiaa esiintyy kissoilla melko harvoin (katsauksessa Steagall ym. 2014). Naloksonin standardiannokset eivät välttämättä kumoa riittävästi buprenorfiinin vaikutusta yliannostustapauksissa (Plumb 2021c).

Buprenorfiinin analgeettinen vaikutus alkaa lihaksensisäisen tai suonensisäisen injektion jälkeen 30–45 minuutissa (katsauksessa Steagall ym. 2014). Muihin opioideihin verrattuna buprenorfiinin huonona puolena voikin pitää sen kipua lievittävän vaikutuksen hidasta alkua. Koirilla buprenorfiinin vaikutusaika on tyypillisimmin noin 6–8 tuntia (Plumb 2021c). Kissalla buprenorfiinin vaikutusaika on tätä lyhyempi, ja leikkauksen jälkeinen kivunarviointi on tärkeää. Yksilöllisten, geneettisten erojen takia buprenorfiinin analgeettinen teho ei kaikilla kissoilla ole riittävä leikkauksen jälkeisen kivun hoidossa. Vaikutusta voi parantaa sen yhdistäminen tulehduskipulääkkeeseen (katsauksessa Steagall ym. 2014). Evangelista ym. (2020) havaitsivat buprenorfiinilla olevan vaikutusta Feline Grimace Scale pisteisiin, mutta kliininen merkitys oli pieni.

Buprenorfiinilla suonensisäinen antoreitti on ensisijainen, ja sitä tulisi käyttää aina kun kissalla on suoniyyhteys. Nahanalaista antoreittiä ei tulisi kliinisillä annoksilla (0,02 mg/kg) käyttää ollenkaan, koska imeytyminen ja teho on huono (Steagall ym. 2013). USA:ssa on kuitenkin kissoille rekisteröity vahvempi buprenorfiinivalmiste (Simbadol, 1,8 mg/ml), joka on tarkoitettu annettavaksi nahanalaisesti suurella annoksella (0,24 mg/kg) (Plumb 2021c). Doodnaughtin ym. (2017) havaitsivat tällä annoksella annettu nahanalaisen injektion lievittävän kipua yli 24 tuntia, kun taas annoksella 0,12 mg/kg suonensisäisesti annettuna

vaikutus kesti 8 tuntia ja bukkalaisesti annettuna 12 tunnin ajan. Cannarozzo ym. (2020) havaitsivat, että suuriannoksinen (0,24 mg/kg) nahanalainen buprenorfiini aiheutti kissoille voimakkaamman hypertermian kuin nahanalainen morfiini annoksella 0,1 mg/kg. Lisää tutkimuksia kuitenkin tarvittaisiin yhteyden varmistamiseksi (Cannarozzo ym. 2020). Muuten kissat ovat sietäneet nahanalaista buprenorfiinihoitoa hyvin annoksella 0,24 mg/kg (katsauksessa Bortolami ja Love 2015).

Teoriassa buprenorfiiniannoksen nostaminen ei lisää sen analgeettista vaikutusta ja voi myös huonontaa kivun lievittymistä, mutta kliinisessä käytössä olevilla annoksilla ilmiötä ei ole kissoilla havaittu (katsauksessa Simon ja Stegall 2017). Koirilla kattoannoksen on tutkittu olevan 0,1 mg/kg IV (katsauksessa Simon ja Stegall 2017), mutta kissoilla kattoannosta ei ole havaittu (katsauksessa Stegall ym. 2014). Kissoilla buprenorfiinilla tiedetään olevan tehokkaampi antinosiseptiivinen vaikutus annoksella 0,02 mg/kg IV tai 0,04 mg/kg IV verrattuna annokseen 0,01 mg/kg IV, joten jossain määrin vaikutus on annosriippuvainen (Stegall ym. 2009).

Murrell ym. (2007) tutkivat 35 µg/h buprenorfiinia vapauttavan laastarin vaikutusta kissalla. Antinosiseptiivinen vaikutus oli huono, vaikka kissoilla oli mydriaasi, ne olivat sedatoituneita tai euforisia ja vaikka buprenorfiinin plasmapitoisuus olikin teoriassa riittävä (Murrell ym. 2007). Buprenorfiinin plasmapitoisuuden ja analgesian tiedetään kuitenkin korreloivan keskenään huonosti (katsauksessa Stegall ym. 2014). Buprenorfiinia voidaan antaa kissalle myös bukkalaisesti. Doodnaught ym. (2017) havaitsivat että bukkalaisen ja suonensisäisen antoreitin antinosiseptiivisellä tehokkuudella ei ollut eroa, kun annos oli 0,12 mg/kg sekä suonensisäisesti että bukkalaisesti. Toisaalta Stegallin ym. katsauksessa (2014) bukkalaisen buprenorfiinin tehokkuuden kivunlievityksessä todettiin olevan jokseenkin kiistanalainen.

Suomessa kissan kivunhoitoon on rekisteröity lihaksen- tai laskimonsisäisesti annettavia buprenorfiini-injektiovalmistetta, joiden vahvuus on 0,3 mg/ml (Bupaq Multidose Vet ja Buprefelican Vet, Vetergesic Vet valmisteyhteenvedot 2021).

6.3 Fentanyl

Fentanyl on vahva, synteettinen µ-reseptoreiden täysagonistiopioidi (Hagelberg ja Pertovaara 2012). Fentanyl on suonensisäisesti annosteltuna erittäin nopea- ja lyhytvaikutteinen, joten suonensisäisesti sitä käytetään lähinnä kissan perioperatiivisen kivun

hoitoon (Lee ym. 2000) tai postoperatiivisesti jatkuvana infuusiona (Ambros 2014, Carrozzo 2018). Kissan kivun hoitoon ei ole rekisteröity fentanyylivalmisteita, mutta injektiovalmisteita ja fentanyylilaastareita käytetään kissalla off-label. Jatkuvana infuusiona fentanyylillä on antinosiseptiivinen vaikutus annoksella 5 µg/kg/h, (latausannos 3–5 µg/kg), mutta vaikutus loppuu nopeasti infuusion loputtua (Ambros 2014, Carrozzo 2018). Jatkuvan infuusion haittavaikutukset annoksella 5 µg/kg/h olivat lieviä (Ambros 2014, Carrozzo 2018).

Kun kissa tarvitsee tehokasta kivunhoitoa useiden päivien ajan, fentanyylilaastarin etuna on, että kissa voidaan kotiuttaa sairaalahoidosta laastarin kanssa eikä se tarvitse toistuvia, mahdollisesti kivuliaita injektioita (esimerkiksi lihaksensisäinen buprenorfiini). Kissan kotiuttamisessa fentanyylilaastarin kanssa on kuitenkin myös riskejä, jotka tulee huomioida kokonaistilannetta arvioidessa. Omistajat voivat joko tahallisesti laastarien väärinkäyttöpotentiaalin vuoksi tai vahingossa käsitellä laastaria virheellisesti. Laastari on hengenvaarallinen nieltynä, joten muut eläimet tai lapset eivät saa päästä käsiksi laastariin. (katsauksessa Bortolami ja Love 2015).

Fentanyylilaastarin iholle asettamisen jälkeen maksimipitoisuus plasmassa ja riittävä kivunlievitys saavutetaan noin 6–24 tunnissa ja vaikutuksen on kuvattu kestävän ainakin 72–104 tuntia (Lee ym. 2000, Plumb 2021d). Kivunarviointi on tärkeää laastaria käytettäessä, sillä fentanyylin transdermaalisessa imeytymisessä ja siten myös tehossa on yksilöllistä vaihtelua kissojen välillä (Lee ym. 2000, katsauksessa Bortolami ja Love 2015). Laastarin irrotuksen jälkeen fentanyylin plasmapitoisuus laskee kissalla hitaasti noin 18 tunnin aikana (Lee ym. 2000). Laastarin liimapinnan osittainen peittäminen laastarin omalla suojakalvolla on epäluotettava keino laastarista vapautuvan fentanyylimäärän rajoittamiseksi, joten peittämisen sijasta tulisi pyrkiä käyttämään vähemmän fentanyyliä vapauttavia laastareita (Lee ym. 2000)

Alle 4 kg painoisilla kissoilla suositellaan käytettävän 12 µg/h fentanyyliä vapauttavaa laastaria ja isoilla kissoilla 25 µg/h laastaria (Plumb 2021d). Toisaalta 25 µg/h fentanyyliä vapauttava laastari oli turvallinen ja tehokas 2,24–5,62 kg painavilla kissoilla, kun se asetettiin kissan iholle kuusi tuntia ennen leikkausta (Franks ym. 2000, Lee ym. 2000). Glerumin ym. (2001) tutkimuksessa keskimäärin 3,0 kg painavat kissat saivat 25 µg tunnissa fentanyyliä vapauttavan laastarin helpottamaan ovariohysterektomiaan liittyvää kipua. Veren kortisoli- ja glukoosipitoisuudet olivat alhaisemmat kuin ilman kipulääkitystä leikatuilla verrokkiryhmän kissoilla, mutta ryhmien välillä kipupisteissä ei ollut eroja (Glerum ym.

2001). Tutkimuksessa ei toisaalta tarkasti kerrottu, millaista metodia kivunarvioinnissa käytettiin, mutta metodi perustui käyttäytymisen havainnointiin ja sen perusteella numeerisen kipuarvion antamiseen (Glerum ym. 2001)

Ruumiinlämpö voi lisätä laastarista vapautuvan fentanyylin määrää, joten laastarin käyttöä tulee harkita kuumeisilla potilailla. Lämpöpatjoja ei tule käyttää kissoilla, joille on laitettu fentanyylilaastari. Opioidien yleisten sivuvaikutusten lisäksi fentanyylilaastari voi aiheuttaa paikallista ihottumaa. Ihottuman ilmetessä laastarin paikkaa tulee vaihtaa (Plumb 2021d). Lee ym. (2000) huomasivat joidenkin kissojen muuttuvan laastarin vaikutuksen alettua helpommin käsiteltäväksi ja suhtautuvan käsittelijään ystävällisemmin ja uteliaammin.

6.4 Tramadoli

Tramadoli on heikko μ -agonistiopioidi (Haagelberg ja Pertovaara 2012). Lisäksi se estää serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinottoa soluun (katsauksessa Simon ja Steagall 2017). Tramadoli on raseeminen seos kahdesta enantiomeeristä. Tramadolin kipua lievittävä vaikutus perustuu sen (+)-enantiomeerin metaboloitumiseen O-desmetyylitramadoliksi, joka sitoutuu μ -reseptoreihin huomattavasti tramadolia voimakkaammin (Haagelberg ja Pertovaara 2012, katsauksessa Bortolami ja Love 2015). Kissan kivunhoitoon ei ole rekisteröity tramadolivalmisteita. Tramadoli on pahanmakuista, joten lääkkeen anto kissalle voi olla vaikeaa (Plumb 2021e). Koirille tramadolistä on rekisteröity kaksi liha-aromia sisältävää purutablettivalmistetta (Tramvetol ja Tralieve Vet, valmisteyhteenvedot 2021).

Koirilla tramadolin teho kivunhoidossa on kiistanalainen, mutta kissojen kivunhoidossa tramadolia pidetään tehokkaana (katsauksessa Simon ja Steagall 2017). Koirat eivät metaboloi tramadolia niin tehokkaasti O-desmetyylitramadoliksi (Benitez ym. 2015) kuin kissa (Pypendop ja Ilkiw 2007, Cagnardi ym. 2010). Tramadolin yhdistäminen tulehduskipulääkkeeseen antoi paremman analgeettisen tehon ja ehkäisi hyperalgesian kehittymistä ovariohysterektomian jälkeen tehokkaammin kuin tramadoli tai tulehduskipulääke yksinään (Brondani ym. 2009).

Kissan tramadoliannoksesta ei ole selkeää yksimielisyyttä. Yleensä käytetään annosta 1–2 mg/kg PO 12 tunnin välein. Joskus käytetään kerran vuorokaudessa annostelua ja jopa 4 mg/kg PO annoksia (Plumb 2021e). Haittavaikutuksen kuitenkin lisääntyvät 2 mg/kg PO ylittävillä annoksilla (Guedes ym. 2018a). Tyypillisimpiä Guedesin ym. (2018a) havaitsemia

haittavaikutuksia olivat muutokset käyttäytymisessä, ruokahaluttomuus ja ripuli. Annoksella 2 mg/kg PO kahdesti päivässä oli paras analgeettinen teho (Guedes ym. 2018a). Pypendop ym. (2009) havaitsivat tramadolin antinosiseptisen vaikutuksen olevan annosriippuvainen ja 3–4 mg/kg PO tramadolia kerta-annoksena antoi paremman tehon kuin annokset 0,5–2 mg/kg PO. Kerta-annoksen vaikutus kesti kuusi tuntia. Teoriassa annoksella 4 mg/kg PO kuuden tunnin välein saavutettaisiin tramadolin maksimivaikutus kissalla (Pypendop ym. 2009).

Koska tramadolilla on väärinkäyttöpotentiaalia, tulee eläinlääkärin sitä kotiin luovutettaessa huomioda se riski, että lääke päättyy väärinkäyttöön. Naloksoni antagonisoi tramadolin vaikutusta vain osittaisesti. Myös ondansetronilla on osittaisantagonistinen vaikutus tramadoliin. Yhtäaikainen käyttö antidepressanttien (kuten mirtatsapiinin ja fluoksetiinin), MAO-estäjien (kuten selegilliinin) ja pahoinvointilääkkeistä ondansetronin ja metoklopramidin kanssa voi altistaa serotoniinioireyhtymälle (Plumb 2021e).

7 MUUT KIPULÄÄKKEET

Tulehduskipulääkkeet, opioidit ja puudutteet muodostavat kivunhoidon kivijalan. Näiden lisäksi leikkauskivun hoitoon voidaan käyttää adjunktiivisia eli täydentäviä lääkityksiä, joilla usein on muu ensisijainen tarkoitus kuin kivunhoito. Esimerkiksi deksmedetominiini ja medetomidiini ovat sedatoivan vaikutuksensa lisäksi analgeettisia lääkkeitä, ja koska ne muodostavat synergistisen vaikutuksen opioidien kanssa, voidaan opioideja käyttää hieman pienemmällä annoksella. Oikein suunniteltu kipulääkitys voi auttaa ehkäisemään kroonisten patologisten kiputilojen syntymistä akuutin leikkauskivun seurauksena (katsauksessa Grupp ym. 2020).

Pahoinvointilääkkeenä käytetyllä maropitantilla voi olla tehoa viskeraaliseen kipuun, ja koirilla se vähentää leikkauksen aikana anestesiakaasun tarvetta (Fukui ym. 2017). Joka tapauksessa maropitantin lisääminen anestesiaprotokollaan parantaa potilaan vointia leikkauksen jälkeen vähentämällä muiden anestesia- ja kipulääkkeiden aiheuttamaa pahoinvointia (katsauksessa Grupp ym. 2020). Tuoreen tutkimuksen mukaan metamitsolilla ei ole analgeettista vaikutusta kissan ovariohysterektomiakipuun, mutta asia vaatii lisää tutkimuksia (Teixeira ym. 2020).

Gabapentiini on antikonvulsiivinen lääke, jota käytetään kissoilla pääasiassa kroonisen kivun hoitoon (Plumb 2021f). Guedesin ym. (2018b) tutkimuksessa nivelrikkoa sairastavien kissojen toimintakyky parani omistajien arvion mukaan. Aktiivisuusmittareiden mukaan kissojen aktiivisuus kuitenkin väheni gabapentiinilääkityksen aikana. Aktiivisuuden väheneminen kuitenkin saattoi olla yhteydessä sedaatioon, joka oli yleinen sivuvaikutus (Guedes ym. 2018b). Ihmisillä gabapentiini lievittää ahdistusta (Kalso 2018e), ja myös kissoilla sitä voidaan käyttää isolla kerta-annoksella (50–100 mg/kissa PO) lievittämään eläinlääkärikäynteihin ja käsittelyyn liittyvää pelkoa (van Haaften ym. 2017, Pankratz ym. 2018).

Ihmisillä gabapentiinin vaikutuksesta postoperatiivisen kivun hoitoon on rohkaisevaa näyttöä (katsauksessa Epstein ym. 2015). Myös kissoilla preoperatiivisesti annettu gabapentiini voi vähentää postoperatiivisen kipulääkityksen tarvetta (Steagall ym. 2018). Steagall ym. (2018) havaitsivat preoperatiivisen gabapentiini yhdessä buprenorfiinin kanssa lievittävän ovariohysterektomian jälkeistä kipua yhtä hyvin kuin preoperatiivinen meloksikaami yhdessä buprenorfiinin kanssa. Tutkimuksessa gabapentiiniä annettiin kissalle 50 mg PO kissan koosta

riippumatta (kissat painoivat 2,5 kg–3,7 kg) kaksi kertaa, ensimmäinen annos 12 tuntia, ja toinen annos tunti ennen leikkausta. Meloksikaamia annettiin preoperatiivisesti kerta-annos (0,2 mg/kg SC). Buprenorfiinin ja gabapentiinin yhdistelmä oli mahdollisesti myös tehokkaampi kuin buprenorfiini yksinään, mutta tämän osalta UNESP-Botucatu MCPS:n ja Glasgow CMPS-F:n tuloksissa oli ristiriitaisuutta (Steagall ym. 2018). Pypendopin ym. (2010) tutkimuksessa gabapentiinillä ei havaittu olevan antinosiseptistä vaikutusta annoksella 5–30 mg/kg. Gabapentiini saattaa kuitenkin ehkäistä hyperalgesian ja allodynian syntymistä (Plumb 2021f).

Ketamiini on dissosiatiivinen yleisanesteetti ja NMDA-antagonisti (Plumb 2021g). Ihmisillä ketamiini matalalla annoksella ehkäisee postoperatiivisen hyperalgesian kehittymistä, vähentää leikkauksen jälkeistä opioidien tarvetta ja vähentää opioideihin liittyvää pahoinvointia ja oksentelua (Hamunen ja Kontinen 2018). Kiinnostus ketamiinin käyttöön osana postoperatiivista kivunhoitoa on kasvavaa eläinlääketieteessä, koska myös eläimillä ketamiini vähentää opioidien tarvetta ja ehkäistä sentraalista herkistymistä (katsauksessa Ruel ja Steagall 2019).

Ketamiinia käytetään yhdistelminä muiden lääkkeiden kanssa osana multimodaalista analgesiaa, ja sen annossuositus riippuu muista annetuista lääkkeistä. Ainoana kipulääkkeenä käytettäväksi ketamiini ei sovi (Plumb 2021g). Analgeettisessa tarkoituksessa annettu ketamiini annetaan yleensä pienehköllä annoksella jatkuvana suonensisäisenä infuusiona, jota jatketaan sairaalaloissa 24–72 tuntia leikkauksen jälkeen (katsauksessa Ruel ja Steagall 2019). Ambros ja Duke (2013) havaitsivat matala-annoksisella (latausannos 0,5 mg/kg ja infuusionopeus 5 tai 23 µg/kg/minuutti) ketamiini-infuusiolla olevan lievää antinosiseptiivistä vaikutusta kissalla. Ambros ja Duke (2013) kuitenkin totesivat, että ketamiinin analgeettinen teho kissalla vaatii lisätutkimuksia erilaisilla metodeilla.

Kalchofner Guerrero ym. (2014) totesivat ketamiinin (induktio 5 mg/kg IV, ylläpito 2 mg/kg IV boluksina) ja medetomidiniin (30 µg/kg IM) yhdessä tuottavan paremman analgesian ovariohysterektomiassa kuin alfaksalonin (induktio 5 mg/kg IV, ylläpito 2 mg/kg IV boluksina). Molemmilla protokollilla haava-alueelle kuitenkin kehittyi hyperalgesiaa toimenpiteen jälkeen, joten muu kipulääke suositeltiin lisättävän kumpaankin protokollaan (Kalchofner Guerrero ym. 2014).

Ketamiinin on todettu vaikuttavan UNESP-Botucatu MCPS:n pisteisiin, sillä se lisää motorista aktiivisuutta sekä herkkyyttä äänille ja kosketukselle heräämisvaiheessa, jolloin

ketamiinia saaneet kissat voivat saada liian korkeita pisteitä UNES Botucatu MCPS:sta (Buisman ym. 2016).

8 POHDINTA

Kissan kipueleet kuten kyyristynyt sternaalinen asento (Waran ym. 2007) tai kipuilmeet (Holden ym. 2014, Evangelista ym. 2019, Finka ym. 2019) voivat kokemukseni mukaan olla erittäin vaikeita havaita, jos ei ole harjaantunut tarkkailemaan kissoja tai perehtynyt niiden kivunarviointiin. Ilman kivunarviointityökaluja arvioinnista tulee herkästi subjektiivisempaa ja suunnittelematonta tai se unohtuu tehdä kokonaan (katsauksessa Epstein ym. 2015, katsauksessa Simon ym. 2017). Kaikki lisensiaatintutkielmassa esitellyt kivunarviointityökalut ovat maksutta ladattavissa internetistä. Niiden käyttöön löytyy myös ohjeita, joiden avulla työkalujen käyttöä voi harjoitella. Kivunarviointityökalujen käyttö on oman kokemukseni perusteella myös suhteellisen nopeaa. Niiden käyttöönotto praktiikassa ei siis vaadi juuri lainkaan investointeja. Vaikka kivunarviointityökaluja ei jostain syystä otettaisi klinikalla rutiinikäyttöön, uskon että pelkästään niihin perehtyminen auttaa jonkin verran eläinlääkäreitä tai eläintenhoitajaa huomaamaan kivuliaan näköisiä yksilöitä rutiinileikkauspotilaiden joukossa.

Kissan kivunarviointiin liittyy monenlaisia haasteita ja avoimia kysymyksiä, kuten sedaatioaineiden ja kissan luonteen vaikutukset kipupisteisiin (katsauksessa Steagall ja Monteiro 2019). Kivun ja pelon erottaminen toisistaan voi olla vaikeaa. Mikäli kissan luonnetta arvioidaan jo ennen leikkausta, voidaan helpommin verrata, onko kissan käyttäytymisessä kipuun viittaavia muutoksia leikkauksen jälkeen (Buisman ym. 2017). Tämänhetkisen tutkimustiedon mukaan sedatoituneiden kissojen kivunarviointiin voisi käyttää UNESP-Botucatu MCPS:n kivun ilmaisua mittaavaa alaluokkaa (Buisman ym. 2017) tai FGS-työkalua (Evangelista ym. 2020). Hammasoperaatioiden jälkeistä kivunarviointia on pidetty haasteellisena, mutta tuoreiden tutkimusten mukaan Feline Grimace Scale vaikuttaisi olevan sopiva työkalu myös suun alueen kivunarviointiin (Watanabe ym. 2020a, 2020b).

Kotona kivuntarkkailu voi olla hankalaa, koska akuutin kivun arviointiin ei ole vielä kehitetty kotikäyttöön tarkoitettua työkalua (katsauksessa Steagall ja Monteiro 2019). Asiaa kuitenkin tutkitaan; kirjoitushetkellä Feline Grimace Scalen internetsivuilla kissanomistajia pyydetään vastaamaan kyselyyn, jonka tarkoituksena on selvittää FGS:n soveltuvuutta kotikäyttöön. Myös kivun lääkehoito kotona voi olla ongelmallista. Siven ym. (2017) kartoittivat kissan lääkitsemisen vaikeuksia omistajille suunnatulla kyselytutkimuksella. Omistajien vastauksista kävi ilmi, että neljäsosaa kissalle määrätyistä lääkkeistä ei saatu ollenkaan annettua kotona.

Suurin osa omistajista piti tablettilääkitystä helpompana vaihtoehtona kuin oraalisuspensiota, vaikkakin oraalisuspensiot olivat kissalle maistuvampia kuin tabletit. Jotkut omistajat toivoivat eläinlääkäriltä lisää tietoa lääkkeiden eri antotavoista (Siven ym. 2017). Lääkkeitä kotiin määrätessä on mielestäni tärkeää ottaa omistajan kanssa puheeksi, miten tämä saisi helpoiten annettua kissalle lääkkeet tai miten lääkitystä voisi helpottaa. Mikäli meloksikaami ja robenakoksibi olisivat yhtä hyvät vaihtoehdot kipulääkkeeksi, voi omistajalta kysyä, kokeeko tämä helpommaksi antaa kissalle tabletteja vai oraalisuspensiota. Tramadolia määrätessä taas on hyvä kertoa sen pahasta mausta, ja neuvoa kuinka sen voi peittää esimerkiksi gelatiinikapseleiden avulla.

Kroonisen kivun arviointi painottuu enemmän omistajan kotona tekemään käyttäytymisen havainnointiin kuin akuutin kivun arviointi. Kissojen käytösongelmia selvitettäessä on tärkeä arvioida, voiko ongelmakäyttäytymisen taustalla olla kipu (katsauksessa Monteiro ja Steagall 2019). Toisaalta mielestäni tärkeä osa käytösongelmien ehkäisyä on akuuttien kipujen hoitaminen asiallisesti niin, että kroonisia kiputiloja ei syntyisi. Kissan kroonisen kivun hoidossa voidaan käyttää myös joitain tässä kirjallisuuskatsauksessa esiteltyjä lääkkeitä, mutta pitkäaikaikäkäytössä haittavaikutuksiin tulee kiinnittää erityistä huomiota (katsauksessa Bortolami ja Love 2015, katsauksessa Lascelles ym. 2007)

Eläinten kivunarvioinnin vaikeus heijastuu myös kipulääkkeiden tehon tutkimukseen. Kipulääkkeiden analgeettista tehoa eläimillä voidaan arvioida esimerkiksi kliinisillä kokeilla. Tässä kirjallisuuskatsauksessa esitellyissä kliinisissä kokeissa kipulääkkeen tehoa arvioitiin useimmiten sterilisaatioleikkauksien yhteydessä (Slingsby ja Waterman-Pearson 2002, Brondani ym. 2009, Kamata ym. 2012, Bley ym. 2014, Steagall ym. 2018, Shah ym. 2019). Tuloksia voi hyvin soveltaa kissojen kivunhoitoon Suomessa, koska kyseessä on myös täällä yleinen toimenpide. Joissakin tutkimuksissa sterilisaatioleikkauksiin oli yhdistetty kynsien poisto (Ingwersen ym. 2012, King 2012), joka on Suomessa kielletty toimenpide (Eläinsuojelulaki 247/1996). Osa tutkimuksista oli tehty ortopedisen toimenpiteen yhteydessä tai akuutista tuki- ja liikuntaelinkivusta kärsivillä kissoilla (Möllenhoff ym. 2005, Giraudel 2010, Kamata 2012, Speranza 2015). Kipulääkkeen tehoa erilaisiin akuutteihin kiputiloihin on mielestäni tärkeä tutkia, etenkin kun kissoille suoritetaan Suomessakin yhä enemmän myös muita toimenpiteitä kuin pelkkiä sterilisaatio- ja kastroatioleikkauksia.

Kipulääkkeiden vaikutusta nosiseptiiviseen kipuun voidaan tutkia aiheuttamalla eläimelle nosiseptio kemiallisella ärsykkeellä (kuten kapsaisiinilla), sähköllä, lämmöllä tai mekaanisesti

(kuten nipistämällä tai aiheuttamalla painetta iholle). Ärsykkeen antaminen lopetetaan heti kun eläin reagoi ärsykkeeseen esimerkiksi väistämällä. On syytä huomioda, että väistöreaktio voi johtua muustakin epämiellyttävästä tuntemuksesta kuin suoranaisestä kivusta, ja kokeellisesti aiheutettu nosiseptiivinen kipu ei ole välttämättä samanlainen kuin esimerkiksi skalpellin viillon aiheuttama kipu (katsauksessa Le Bars ym.2001). Tässä kirjallisuuskatsauksessa esitellyissä tutkimuksissa kipua aiheutettiin kokeellisesti useimmiten lämpöärsykkeellä (Murrell ym. 2007, Pypendop ym. 2009 ja 2010, Ambros ym. 2014, Slingsby ym. 2016, Doodnaught ym. 2017, Carrozzo ym. 2018) tai mekaanisella ärsykkeellä (Möllenhoff ym. 2005, Ferreira ym. 2011, Ambros ym. 2014, Slingsby ym. 2016, Carrozzo ym. 2018). On hyvä huomioda, että lääkkeen teho nosiseptiiviseen kipuun ei myöskään kerro sen muusta analgeettisesta vaikutuksesta (katsauksessa Le Bars ym.2001), jota yllä mainitut kliiniset postoperatiivisen kivun arviointiin perustuvat tutkimukset kuvaavat. Kipulääkkeiden vaikutusta anestesian aikana voidaan arvioida sillä, kuinka paljon ne vaikuttavat inhalaatioanestesia-aineiden minimum alveolar concentration (MAC) -arvoon (katsauksessa Ruel ja Steagall 2019).

Kipulääkkeiden tehoa arvioivien tutkimusten luotettavuutta voi mielestäni lisätä validoitujen kivunarviointityökalujen käytön yleistyminen. Kirjallisuuskatsauksessa käsitellyissä uudemmissa tutkimuksissa kipulääkkeiden tehoa arvioitiin validoitujen kivunarviointityökalujen avulla (Steagall ym. 2018, Shah ym. 2019). Vanhemmissa tutkimuksissa kivunarviointi toteutettiin usein VAS- tai NRS-janoilla, joskin samankaltaisia asioita havainnoimalla kuin kivunarviointityökaluillakin (Slingsby ja Waterman-Pearson 2002, Möllenhoff 2005, Giraudel ym. 2010, Ingwersen ym. 2012, Kamata ym. 2012, King ym. 2012). VAS- ja NRS-janoilla kissan kipua arvioitaessa ongelmana on niiden nolla-arvon määrittäminen, eli milloin kissan voidaan väittää olevan kivuton (katsauksessa Le Bars ym. 2001, katsauksessa Steagall ja Monteiro 2019). Mielestäni validoidun arviointikeinon käyttö lisää myös luotettavuutta siitä, että tutkimuksessa on mitattu nimenomaan kivun eikä esimerkiksi sedaation määrää, ja että saatu tulos ei ole arvioitsijan subjektiivinen näkemys. Eri tutkimusten tulokset ovat myös helpommin verrattavissa, kun ne on toteutettu samoja arviointimenetelmiä käyttäen.

Kirjallisuuskatsauksessani on käsitelty hieman myös sitä, kuinka kipua voidaan luokitella tai kuvailla, ja mitä kipu on. Mielestäni eläinten kipua arvioitaessa ja hoidettaessa on hyvä välillä pysähtyä miettimään, millaisia erilaisia kiputiloja on ja millaisia emotioita kipu voi meissä ihmisissä tai muissa eläinlajeissa aiheuttaa. Vaikka kipuaistimus olisi samanlainen lajista

riippumatta, on antropomorfismi eli inhimillisten ominaisuuksien liittäminen muihin eläimiin ainut tapa kuvitella miltä kipu eläimestä tuntuu (katsauksessa Le Bars ym. 2001). Siirtyminen pelkkien fyysisten muuttujien tarkkailusta kissan käyttäytymisen tarkkailuun on ollut kuitenkin askel lähemmäs kissan kivun kokemusmaailman ymmärtämistä.

Kivun arviointi ja hoito kulkevat käsi kädessä. Hyvä kivunarviointi ei riitä, jos lääkehoidossa ei ole huomioitu multimodaalisuutta tai käytetään kissalle sopimattomia lääkkeitä. Hyvin suunniteltu lääkitysikin taas voi olla joillain yksilöillä toimimaton, joten sen teho on varmistettava kivunarvioinnilla. Lisää tutkittua tietoa tarvitaan vielä esimerkiksi kissan pelokkuuden tai sedaatioaineiden vaikutuksesta kivunarviointiin. Lisätutkimuksen tarvetta työssä esiteltyjen lääkeaineiden tehosta kissan kipuun vaikuttaisi olevan ainakin karprofeenilla, gabapentiinilla, ketamiinilla ja fentanylili-infuusioilla.

LÄHDELUETTELO

Ambros B, Duke T. Effect of low dose rate ketamine infusions on thermal and mechanical thresholds in conscious cats. *Vet Anaesth Analg* 2013, 40: e76-e82

Ambros B, Alcorn J, Duke-Novakovski T, Livingston A, Dowling PM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a constant rate infusion of fentanyl (5µg/kg/h) in awake cats. *Am J Vet Res* 2014, 75(8): 716-721

Benitez ME, Roush JK, KuKanich B, McMurphy R. Pharmacokinetics of hydrocodone and tramadol administered for control of postoperative pain in dogs following tibial plateau leveling osteotomy. *Am J Vet Res* 2015, 76(9): 763-770

Beswick A, Dewey C, Johnson R, Dowsett-Cooper J, Niel L. Survey of Ontario veterinarians' knowledge and attitudes on pain in dogs and cats in 2012. *Can Vet J* 2016, 57: 1274-1280

Bley CR, Neiger-Aeschbacher G, Busato A, Schatzmann U. Comparison of perioperative racemic methadone, levo-methadone and dextromoramide in cats using indicators of post-operative pain. *Vet Anaesth Analg* 2004, 31: 175-182

Boehringer Ingelheim Vetmedica Inc. Metacam / Meloxicam Warning. 2010.

<https://beta.vin.com/members/viewer/viewer.ashx?FileId=4629735&FileTypeId=6>, haettu 16.12.2020

Bortolami E, Love EJ. Practical use of opioids in cats: a state-of-the-art, evidence-based review. *J Feline Med Surg* 2015, 17(4): 283-311

Brondani JT, Luna SP, Beier SL, Minto BW, Padovani CR. Analgesic efficacy of perioperative use of vedaprofen, tramadol or their combination in cats undergoing ovariohysterectomy. *J Feline Med Surg* 2009, 11: 420-429

Brondani JT, Mama KR, Luna SP, Wright BD, Niyom S, Ambrosio J, Vogel PR, Padovani CR. Validation of the English version of the UNESP-Botucatu multidimensional composite pain scale for assessing postoperative pain in cats. *BMC Vet Res* 2013, 9:143

Buisman M, Wagner MC, Hasiuk MMM, Prebble M, Law L, Pang DSJ. Effects of ketamine and alfaxalone on application of a feline pain assessment scale. *J Feline Med Surg* 2016, 18(8): 643-651

- Buisman M, Hasiuk MMM, Gunn M, Pang DSJ. The influence of demeanor on scores from two validated feline pain assessment scales during the perioperative period. *Vet Anaesth Analg* 2017, 44: 646-655
- Cagnardi P, Villa R, Zonca A, Gallo M, Beccaglia M, Luvoni GC, Vettorato E, Carli S, Fonda D, Ravasio G. Pharmacokinetics, intraoperative effect and postoperative analgesia of tramadol in cats. *Res Vet Sci* 2011, 90: 503-509
- Calvo G, Holden E, Reid J, Scott EM, Firth A, Bell A, Robertson S, Nolan AM. Development of a behaviour-based measurement tool with defined intervention level for assessing acute pain in cats. *J Small Anim Pract* 2014, 55: 622–629
- Cambridge AJ, Tobias KM, Newberry RC, Sarkar DK. Subjective and objective measurements of postoperative pain in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2000, 217: 685–690
- Cannarozzo CJ, Kirch P, Campoy L, Gleed RD, Lorenzutti AM, Martin-Flores M. Retrospective investigation of an association between high-dose buprenorphine and perpetuation of post-anesthesia hyperthermia in cats following ovariohysterectomy. *J Feline Med Surg* 2020, doi: 10.1177/1098612X20976207
- Carrozzo MV, Alcorn J, Ambros B. Effects of two fentanyl constant rate infusions on thermal thresholds and plasma fentanyl concentrations in awake cats. *Vet Anaesth Analg* 2018, 45: 831-838
- Chandrasekharan NV, Dai H, Lamar Turepu Roos K, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002, 21: 13926 –13931
- Cohen S, Beths T. Grimace Scores: Tools to support the identification of Pain in Mammals Used in Research. *Animals* 2020, 10, 1726, doi: 10.3390/ani10101726
- Dalla Costa E, Minero M, Lebelt D, Stucke D, Canali E, Leach MC. Development of the Horse Grimace Scale (HGS) as a pain assessment tool in horses undergoing routine castration. *PLoS One* 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0092281
- Doodnaught GM, Monteiro BP, Benito J, Edge D, Beaudry F, Pelligand L, Steagall P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling after subcutaneous, intravenous and

buccal administration of a high-concentration formulation of buprenorphine in conscious cats. PLoS One 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0176443.

Eläinsuojelulaki 247/1996, <https://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/1996/19960247>, haettu 27.3.2021

EMA. Loxicom 5 mg/ml injektioneste, liuos koiralle ja kissalle ja Loxicom 0,5 mg/ml oraalisuspensio kissalle. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/loxicom-epar-product-information_fi.pdf, haettu 2.1.2021

EMA. Metacam 2 mg/ml injektioneste, liuos kissoille, Metacam 5 mg/ml injektioneste, liuos koiralle ja kissalle, Metacam 0,5 ml/ml oraalisuspensio kissalle. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/metacam-epar-product-information_fi.pdf, haettu 2.1.2021

EMA. Onsior 6 mg tabletti kissalle, Onsior 20 mg/ml injektioneste, liuos kissalle ja koiralle. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/onsior-epar-product-information_fi.pdf, haettu 5.1.2021

Epstein ME, Rodanm I, Griffenhagen G, Kadrlik J, Petty MC, Robertson SA, Simpson W. 2015 AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. J Feline Med Surg 2015, 17: 251–272

Evangelista MC, Benito J, Monteiro BP, Watanabe R, Doodnaught GM, Pang DSJ, Steagall PV. Clinical applicability of the Feline Grimace Scale: real-time versus image scoring and the influence of sedation and surgery. PeerJ 2020, 14;8:e8967. doi: 10.7717/peerj.8967.

Evangelista MC, Watanabe R, Leung VSY, Monteiro BP, O'Toole E, Pang DSJ, Steagall PV. Facial expression of pain in cats: the development and validation of a Feline Grimace Scale. Sci Rep 2019, 9: 19128

Ferreira TH, Rezende ML, Mama KR, Hudachek SF, Aguiar JA. Plasma concentrations and behavioral, antinociceptive, and physiologic effects of methadone after intravenous and oral transmucosal administration in cats. Am J Vet Res 2011, 72(6): 764-771

Fimea. Bupaq Multidose vet 0,3 mg/ml injektioneste, liuos. <https://spc.fimea.fi/indox/nam/html/nam/vetpil/1/13441101.pdf>, haettu 3.1.2021

Fimea. Bupre felican vet 0,3mg/ml injektioneste, liuos koiralle ja kissalle. <https://spc.fimea.fi/indox/nam/html/nam/vetpil/2/17012732.pdf>, haettu 3.1.2021

Fimea. Carprofelican Vet 50 50 mg/ml injektioneste, liuos koiralle ja kissalle.
<http://spc.nam.fi/indox/english/html/nam/vetpil/2/14738652.pdf>, haettu 12.3.2021

Fimea. Insistor vet 10mg/ml injektioneste, liuos koirille ja kissoille.
<http://spc.nam.fi/indox/english/html/nam/vetspc/9/23199439.pdf>, haettu 1.1.2021

Fimea. L-Polamivet injektioneste, liuos.
<https://spc.fimea.fi/indox/nam/html/nam/vetpil/9/242189.pdf>, haettu 1.1.2021

Fimea. Norocarp vet 50 mg/ml injektioneste, liuos koiralle ja kissalle.
<http://spc.nam.fi/indox/english/html/nam/vetpil/1/10969101.pdf>, haettu 12.3.2021

Fimea. Semfortan Vet.10mg/ml injektioneste, liuos koirille ja kissoille.
<http://spc.nam.fi/indox/english/html/nam/vetspc/1/17852151.pdf>, haettu 1.1.2021

Fimea. Tralieve vet 20mg purutabletit koiralle.
<http://spc.nam.fi/indox/nam/html/nam/vetpil/4/22778694.pdf>, haettu 29.3.2021

Fimea. Tramvetol 50 mg tabletit koirille.
<https://spc.fimea.fi/indox/nam/html/nam/vetpil/9/22082179.pdf>, haettu 29.3.2021

Fimea. Vetergesic vet 0,3 mg/ml injektioneste, liuos koiralle ja kissalle.
<https://spc.fimea.fi/indox/nam/html/nam/vetpil/8/11526748.pdf>, haettu 9.4.2021

Finka LR, Luna SP, Brondani JT, Tzimiropoulos Y, McDonagh J, Farnworth MJ, Ruta M, Mills DS. Geometric morphometrics for the study of facial expressions in nonhuman animals, using the domestic cat as an exemplar. *Sci Rep* 2019, 9:9883

Franks JN, Boothe HW, Taylor L, Geller S, Carrol GL, Cracas V, Boothe DM. Evaluation of transdermal fentanyl patches for analgesia in cats undergoing onychectomy. *J Am Vet Med Assoc* 2000, 217(7): 1013-1020

Fukui S, Ooyama N, Tamura J, Umar MA, Ishizuka T, Itami T, Miyoshi K, Sano T, Yamashita K. Interaction between maropitant and carprofen on sparing of the minimum alveolar concentration for blunting adrenergic response (MAC-BAR) of sevoflurane in dogs. *J Vet Med Sci* 2017, 79(3): 502-508

Giraudel JM, Gruet P, Alexander DG, Seewald W, King JN. Evaluation of orallu administered robenacoxib versus ketoprofen for treatment of acute pain and inflammation associated with musculoskeletal disorders in cats. *Am J Vet Res* 2010, 71(7): 710-719

- Glerum LE, Egger CM, Allen SW, Haag M. Analgesic Effect of the Transdermal Fentanyl Patch During and After Feline Ovariohysterectomy. *Vet Surg* 2001, 30: 351-358
- Goodman LA, Brown SA, Torres BT, Reynolds LR, Budsberg SC. Effects of meloxicam on plasma iothexol clearance as a marker of glomerular filtration rate in conscious healthy cats. *Am J Vet Res.* 2009, 70: 826-830
- Gowan RA, Baral RM, Lingrad AE, Catt MJ, Stansen W, Johnston L, Malik R. A retrospective analysis of the effects of meloxicam on the longevity of aged cats with and without overt chronic kidney disease. *J Feline Med Surg* 2012, 14(12): 876-881
- Grudé P, Guittard J, Garcia C, Daoulas I, Thoulon F, Ebner T. Excretion mass balance evaluation, metabolite profile analysis and metabolite identification in plasma and excreta after oral administration of [14C]-meloxicam to the male cat: preliminary study. *J Vet Pharmacol Ther* 2010, 33: 396-407
- Grupp T, Sager J, Gaynor J, Montgomery E, Parker JA, Shafford H, Tearney C. 2020 AAHA Anesthesia and Monitoring Guidelines for Dogs and Cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 2020, 56:59–82.
- Guedes AG, Meadows JM, Pypendop BH, Johnson EG. Evaluation of tramadol for treatment of osteoarthritis in geriatric cats. *J Am Vet Med Assoc* 2018a, 252: 565-571
- Guedes AG, Meadows JM, Pypendop BH, Johnson EG, Zaffarano B. Assessment of the effects of gabapentin on activity levels and owner-perceived mobility impairment and quality of life in osteoarthritic geriatric cats. *J Am Vet Med Assoc* 2018b, 253: 579-585
- Hagelberg N, Pertovaara A. Opioidit. Teoksessa: Koulu M, Mervaala E, Tuomisto J (toim.) *Farmakologia ja toksikologia*. 8 p. Medicina, Kuopio, Suomi, 2012. 359-378
- Hamunen K, Konttinen V. Hyperalgesiaa estävät lääkkeet. Teoksessa: Kalso E, Haanpää M, Hamunen K, Kontinen V, Vainio A. (toim.) *Kipu*. 4 p. Duodecim, Helsinki, Suomi, 2018. 299
- Hamunen K, Karlsson H, Vainio A. Luokitteluperusteista. Teoksessa: Kalso E, Haanpää M, Hamunen K, Kontinen V, Vainio A. (toim.) *Kipu*. 4 p. Duodecim, Helsinki, Suomi, 2018. 128-129
- Holden E, Calvo G, Collins M, Bell A, Reid J, Scott EM, Nolan AM. Evaluation of facial expression in acute pain in cats. *J Small Anim Pract* 2014, 55: 615-621

IASP (International Association for the Study of Pain). IASP terminology. <https://www.iasp-pain.org/terminology?navItemNumber=576> , haettu 7.8.2019

Ingwersen W, Fox R, Cunningham G, Winhal M. Efficacy and safety of 3 versus 5 days of meloxicam as an analgesic for feline onychectomy and sterilization. *Can Vet J* 2012, 53(3): 257-264

Kalchofner Guerrero KS, Reichler IM, Schwartz A, Jud RS, Hässig M, Bettschart-Wolfensberger R. Alfaxalone or ketamine-medetomidine in cats undergoing ovariohysterectomy: a comparison of intra-operative parameters and post-operative pain. *Vet Anaesth Analg* 2014, 41: 644-653

Kalso E. Kivun biologinen merkitys. Teoksessa: Kalso E, Haanpää M, Hamunen K, Kontinen V, Vainio A. (toim.) Kipu. 4 p. Duodecim, Helsinki, Suomi, 2018a. 108-112

Kalso E. Voiko kipua mitata? Teoksessa: Kalso E, Haanpää M, Hamunen K, Kontinen V, Vainio A. (toim.) Kipu. 4 p. Duodecim, Helsinki, Suomi, 2018b. 90-93

Kalso E. Tulehduskipulääkkeet ja parasetamoli. Teoksessa: Kalso E, Haanpää M, Hamunen K, Kontinen V, Vainio A. (toim.) Kipu 4 p. Duodecim, Helsinki, Suomi, 2018c. 177-186

Kalso E. Opioidit. Teoksessa: Kalso E, Haanpää M, Hamunen K, Kontinen V, Vainio A. (toim.) Kipu. 4 p. Duodecim, Helsinki, Suomi, 2018d. 187-202

Kalso E. Epilepsialääkkeet. Teoksessa: Kalso E, Haanpää M, Hamunen K, Kontinen V, Vainio A. (toim.) Kipu 4 p. Duodecim, Helsinki, Suomi, 2018e. 208-211

Kalso E, Kontinen V. Aistimuksesta tuntemukseksi: kipujärjestelmä kokonaisuutena. Teoksessa: Kalso E, Haanpää M, Hamunen K, Kontinen V, Vainio A. (toim.) Kipu. 4 p. Duodecim, Helsinki, Suomi, 2018a. 56-57

Kalso E, Kontinen V. Kudosvaurio ja perifeeriset noisiseptorit. Teoksessa: Kalso E, Haanpää M, Hamunen K, Kontinen V, Vainio A. (toim.) Kipu. 4 p. Duodecim, Helsinki, Suomi, 2018b. 58-64

Kamata M, King JN, Seewald W, Sakakibara N, Yamashita K, Nishimura R. Comparison of injectable robenacoxib versus meloxicam for peri-operative use in cats: Results of a randomised clinical trial. *Vet J* 2012, 193: 114-118

King JN, Dawson J, Esser RE, Fujimoto R, Kimble EF, Maniara W, Marshall PJ, O'Byrne L, Quardos E, Toutain PL, Lees P. Preclinical pharmacology of robenacoxib: a novel selective inhibitor of cyclooxygenase-2. *J Vet Pharmacol Ther* 2009, 32: 1-17

King JN, Hotz R, Reagan EL, Roth DR, Seewald W, Lees P. Safety of oral robenacoxib in the cat. *J Vet Pharmacol Ther* 2011, 35: 290-300

King S, Roberts SE, Roycroft LM, King JN. Evaluation of Oral Robenacoxib for the Treatment of Postoperative Pain and Inflammation in Cats: Results of a Randomized Clinical Trial. *ISRN Vet Sci* 2012, ID 794148, doi: 10.5402/2012/794148.

King JN, Panteri A, Graille M, Seewald M, Seewald W, Friton G, Desevaux C. Effect of benazepril, robenacoxib and their combination on glomerular filtration rate in cats. *BMC Vet Res* 2016, 12:124

Kongara K, Chambert JP. Robenacoxib in the treatment of pain in cats and dogs: safety, efficacy, and place in therapy. *Vet Med (Auckl)* 2018, 9: 53-61.

Laki eläinlääkäriammattin harjoittamisesta 21.1.2000/29.

<https://finlex.fi/fi/laki/ajantasa/2000/200000029#L3P18>, haettu 6.4.2021

Lamont LA. Multimodal Pain Management in Veterinary Medicine: The Physiologic Basis of Pharmacologic Therapies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2008, 38: 1173-1186

Langford DJ, Bailey AL, Chanda ML, Clarke SE, Drummond TE, Echols S, Glick S, Ingrao J, Klassen-Ross T, LaCroix-Fralish ML, Matsumiya L, Sorge RE, Sotocinal SG, Tabaka JM, Wong D, M van den Maagdenberg AM, Ferrari MD, Craig KD, Mogil JS. Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse. *Nat Methods* 2010, 7 (6): 447-452

Lascelles BDX, Court MH, Hardie EM, Robertson SA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: a review. *Vet Anaesth Analg* 2007, 34: 228-250

Le Bars D, Gozariu M, Cadden SW. Animal Models of Nociception. *Pharmacol Rev* 2001, 53: 597-652

Lee D, Papich MG, Hardie EM. Comparison of pharmacokinetics of fentanyl after intravenous and transdermal administration in cats. *Am J Vet Res* 2000, 61(6): 672-677

Lorena SERS, Luna SPL, Lascelles BDX, Corrente JE. Current attitudes regarding the use of perioperative analgesics in dogs and cats by Brazilian veterinarians. *Vet Anaesth Analg* 2014, 41: 82-89

Marino CL, Lascelles BDX, Vaden SL, Gruen ME, Marks SL. The prevalence and classification of chronic kidney disease in cats randomly selected within four age group and in cats recruited for degenerative joint disease studies. *J Feline Med Surg* 2014, 16(6): 465-472

Mathews KA. Nonsteroidal Anti-inflammatory Analgesics: Indications and Contraindications for Pain Management in Dogs and Cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000, 30(4): 783-804

Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. *Pain* 1975, 1: 277-299

Merola I, Mills DS. Behavioural Signs of Pain in Cats: An Expert Consensus. *PLoS One* 2016, 11: 1–15.

Moilanen E., Kankaanranta H. Eikosanoidit ja tulehduskipulääkkeet. Teoksessa: Koulu M, Mervaala E, Tuomisto J (toim.) *Farmakologia ja toksikologia*. 8 p. Medicina, Kuopio, Suomi, 2012. 307-342

Monteiro B, Steagall PVM. Chronic Pain in Cats. Recent advances in clinical assessment. *J Feline Med Surg* 2019, 21(7): 601-614

Monteiro B, Steagall PVM, Lascelles BDX, Robertson S, Murrell JC, Kronen PW, Wright B, Yamashita K. Long-term use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in cats with chronic kidney disease: from controversy to optimism. *J Small Anim Pract* 2019, 60: 459-462

Murrell JC, Robertson SA, Taylor PM, McCown JL, Bloomfield M, Sear JW. Use of transdermal matrix patch of buprenorphine in cats: preliminary pharmacokinetic and pharmacodynamic data. *Vet Rec* 2007, 160: 578-583

Möllenhoff A, Nolte I, Kramer S. Anti-nociceptive Efficacy of Carprofen, Levomethadone and Buprenorphine for Pain Relief in Cats following Major Orthopaedic Surgery. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2005, 52: 186-198

Navarro E, Mainau E, Manteca X. Development of a facial Expression Scale Using Farrowing as a Model of Pain in Sows. *Animals* 2020, 10, 2113: doi:10.3390/ani10112113

Norring M, Wikman I, Hokkanen AH, Kujala MV, Hänninen L. Empathic veterinarians score cattle pain higher. *Veterinary J* 2014, 200: 186-190

Pankratz K, Ferris K, Griffith E, Sherman B. Use of single-dose oral gabapentin to attenuate fear responses in cage-trap confined community cats: a double-blind, placebo-controlled field trial. *J Feline Med Surg* 2018, 20(6): 535-543

Parton K, Balmer TV, Boyle J, Whitem T, Machon R. The pharmacokinetics and effects of intravenously administered carprofen and salicylate on gastrointestinal mucosa and selected biochemical measurements in healthy cats. *J Vet Pharmacol Ther* 2000, 23: 73-79

Pascoe PJ. Opioid Analgesics. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000, 30(4): 757-772

Pelligand L, King JN, Toutain PL, Elliott J, Lees P. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling of robenacoxib in a feline tissue cage model of inflammation. *J Vet Pharmacol Ther* 2011, 35:19-32

Plumb's Veterinary Drugs 2021a. Acetaminophen.

<https://www.plumbsveterinarydrugs.com/#!/monograph/OLX391xuRg/>, haettu 26.3.2021, päivitetty tammikuussa 2020

Plumb's Veterinary Drugs 2021b. Methadone HCl.

<https://www.plumbsveterinarydrugs.com/#!/monograph/Ez66Xm6taB/>, haettu 1.1.2021, päivitetty maaliskuussa 2020

Plumb's Veterinary Drugs 2021c. Buprenorphine.

<https://www.plumbsveterinarydrugs.com/#!/monograph/8r3dFe6zhm/>, haettu 3.1.2021, päivitetty kesäkuussa 2019

Plumb's Veterinary Drugs 2021d. Fentanyl, Transdermal Patch.

<https://www.plumbsveterinarydrugs.com/#!/monograph/HhKoswRxVt/>, haettu 5.1.2021, päivitetty maalikuussa 2020

Plumb's Veterinary Drugs 2021e. Tramadol.

<https://www.plumbsveterinarydrugs.com/#!/monograph/7e1DpW9m56/>, haettu 8.1.2021, päivitetty syyskuussa 2019

Plumb's Veterinary Drugs 2021f. Gabapentin.

<https://www.plumbsveterinarydrugs.com/#!/monograph/CSJtfV8dnf/>, haettu 10.1.2021, päivitetty syyskuussa 2019

Plumb's Veterinary Drugs 2021g. Ketamine HCl.

<https://www.plumbsveterinarydrugs.com/#!/monograph/imxUTZ1jdB/>, haettu 10.1.2021, päivitetty maaliskuussa 2020

Przybyla GW, Szychowski KA, Gminski J. Paracetamol – An old drug with new mechanisms of action. Clin Exp Pharmacol Physiol 2020, 00: 1-17

Pypendop BH, Ilkiw JE. Pharmacokinetics of tramadol, and its metabolite O-desmethyl-tramadol, in cats. The J Vet Pharmacol Ther 2007, 31: 52-59

Pypendop BH, Ilkiw JE, Shilo-Benjami Y. Bioavailability of morphine, methadone, hydromorphone, and oxymorphone following buccal administration in cats. The J Vet Pharmacol Ther 2014, 37: 295-300

Pypendop BH, Siao KT, Ilkiw JE. Effects of tramadol hydrochloride on the thermal threshold in cats. Am J Vet Res 2009, 70: 1465-1470

Pypendop BH, Siao KT, Ilkiw JE. Thermal antinociceptive effect of orally administered gabapentin in healthy cats. Am J Vet Res 2010, 71: 1027-1032

Quimby JM, Smith ML, Lunn KF. Evaluation of the effects of hospital visit stress on physiologic parameters in the cat. J Feline Med Surg 2017, 13: 733-737.

Raekallio M, Heinonen KM, Kuussaari J, Vainio O. Pain Alleviation in Animals: Attitudes and Practices of Finnish Veterinarians. Vet J 2003, 165: 131-135

Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, Keefe FJ, Mogil JS, Ringkamp M, Sluka KA, Song XJ, Stevens B, Sullivan MD, Tutelman PR, Ushida T, Vader K. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. Pain 2020, 161: 1976-1982

Ruel HL, Steagall PV. Adjuvant Analgesics in Acute Pain Management. Vet Clin North Am Small Anim Pract 2019, 49: 1127-1141

Sandkühler J. Models and mechanisms of Hyperalgesia and Allodynia. Physiol Rev 2009, 89: 707-758

Simon BT, Scallan EM, Carroll G, Steagall PV. The lack of analgesic use (oligoanalgesia) in small animal practice. J Small Anim Pract 2017, 58: 543-554

Simon BT, Steagall PV. The present and future of opioid analgesic in small animal practice. *J Vet Pharmacol Ther* 2017, 40: 315-326

Siven M, Savolainen S, Rönttilä S, Männikkö S, Vainionpää M, Airaksinen S, Raekallio M, Vainio O, Juppo AM. Difficulties in administration of oral medication formulations to pet cats: an e-survey of cat owners. *Vet Rec* 2017, 180(10): doi: 10.1136/vr.103991

Shah M, Yates D, Hunt J, Murrell J. Comparison between methadone and buprenorphine within the QUAD protocol for perioperative analgesia in cats undergoing ovariohysterectomy. *J Feline Med Surg* 2019, 21(8): 723-731

Slingsby LS, Waterman-Pearson AE. Comparison between meloxicam and carprofen for postoperative analgesia after feline ovariohysterectomy. *J Small Anim Pract* 2002, 43: 286-289

Slingsby LS, Sear JW, Taylor PM, Murrell JC. Effect of intramuscular methadone on pharmacokinetic data and thermal and mechanical nociceptive thresholds in the cat. *J Feline Med Surg* 2016, 18(11): 875-881

Sotocinal SG, Sorge RE, Zaloum A, Tuttle AH, Martin LJ, Wieskopf JS, Mapplebeck JCS, Wei P, Zhan S, Zhang S, McDougall JJ, King OD, Mogil JS. The Rat Grimace Scale: A partially automated method for quantifying pain in the laboratory rat via facial expressions. *Molecular Pain* 2011, 7: 55-65

Speranza C, Schmid V, Giraudel JM, Seewald W, King JN. Robenacoxib versus meloxicam for the control of peri-operative pain and inflammation associated with orthopaedic surgery in cats: a randomised clinical trial. *BMC Vet Res* 2015, 11: 79

Steagall PV. Analgesia, What Makes Cats Different/Challenging and What Is Critical for Cats? *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2020, 50 749-767

Steagall PV, Monteiro BP. Acute pain in cats: Recent advances in clinical assessment. *J Feline Med Surg* 2019, 21: 25–34

Steagall PV, Benito J, Monteiro BP, Doodnaught GM, Beauchamp G, Evangelista MC. Analgesic effects of gabapentin and buprenorphine in cats undergoing ovariohysterectomy using two pain-scoring systems: a randomized clinical trial. *J Feline Med Surg* 2018, 20(8):741-748

Steagall PV, Monteiro-Steagall BP, Taylor PM. A review of the studies using buprenorphine in cats. *J Vet Intern Med* 2014, 28: 762-770

Steagall PV, Pelligand L, Giardano T, Auberg C, Sear JW, Luna SPL, Taylor PM. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of intravenous, intramuscular and subcutaneous buprenorphine in conscious cats. *Vet Anaesth Analg* 2013, 40: 83-95

Steagall PV, Mantovani FB, Taylor PM, Dixon MJ, Luna SPL. Dose-related antinociceptive effects of intravenous buprenorphine in cats. *Vet J* 2009, 182(2): 203-209

Suomen Eläinlääkäriliitto. Eläinlääkärin eettiset ohjeet. <https://www.sell.fi/elainlaakaran-ammatti/elainlaakaran-tyo/ammatin-vaatimukset/elainlaakaran-eettiset-ohjeet>, haettu 5.12.2020, päivitetty 26.11.2016

Teixeira LG, Martins LR, Schimites PI, Dornelles GL, Aiello G, Oliveira JS, Silva FC, Brum BT, Walter TM, Andrade CM, Soares AV. Evaluation of postoperative pain and toxicological aspects of the use of dipyrone and tramadol in cats. *J Feline Med Surg* 2020, 22(6): 467-475

Trevejo R, Yang M, Lund EM. Epidemiology of surgical castration of dogs and cats in the United States. *J Am Vet Med Assoc* 2011, 238(7): 898-904

Vainio A. Kivun sanat. Teoksessa: Kalso E, Haanpää M, Hamunen K, Kontinen V, Vainio A. (toim.) *Kipu*. 4 p. Duodecim, Helsinki, Suomi, 2018. 25

Vainionpää M. Kissan kipulääkitys – kirjallisuuskatsaus. *Suom Eläinlääkäril* 2011, 1: 13-17

van Haaften KA, Forsythe LRE, Stelow EA, Bain MJ. Effects of a single preappointment dose of gabapentin on signs of stress in cats during transportation and veterinary examination. *J Am Vet Med Assoc* 2017, 251(10): 1175-1181

Waran N, Best L, Williams V, Salinsky J, Dale A, Clarke N. A preliminary study of behaviour-based indicators of pain in cats. *Animal Welfare* 2007, 16(S): 105-108

Watanabe R, Doodnaught GM, Evangelista MC, Monteiro BP, Ruel HL, Steagall PV. Inter-Rater Reliability of the Feline Grimace Scale in Cats Undergoing Dental Extractions. *Front Vet Sci* 2020a, 7:302

Watanabe R, Frank D, Steagall PV. Pain behaviors before and after treatment of oral disease in cats using video assessment: a prospective, blinded, randomized clinical trial. *BMC Vet Res* 2020b, 16:100

Watanabe R, Doodnaught G, Proulx C, Auger JP, Monteiro BP, Dumais Y, Beauchamp G, Segura M, Steagall PV. A multidisciplinary study of pain in cats undergoing dental extractions: A prospective, blinded, clinical trial. PLoS One 2019, 14: e0213195. doi: 10.1371/journal.pone.0213195.

Woolf CJ. What is this thing called pain? J Clin Invest 2010, 120(11): 3742-3744

Zimmerman M. Behavioural investigations of pain in animals. Teoksessa: Molony V, Duncan IJH (toim.) Assessing Pain in Farm Animals. Office for Official Publications of the European Communities, Luxemburg 1986. 16–29.